Líquidos y electrolitos en PEDIATRÍA

booksmedicos.org

Jaime Fernández Sarmiento, MD
Ricardo Gastelbondo Amaya, MD
Luis Carlos Maya Hijuelos, MD

DISTRIBUNA
Editorial

LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS EN PEDIATRÍA

booksmedicos.org

LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS EN PEDIATRÍA

Autores

Jaime Fernández Sarmiento
Profesor Asociado Universidad El Rosario. Bogotá. Colombia
Jefe UCI Pediátrica Hospital Infantil de San José. Bogotá. Colombia
Jefe Unidad Cuidado Intensivo Pediátrico. Hospital Departamental Tunja. Colombia
Intensivista Pediatra. Clínica Saludcoop. Bogotá. Colombia
Miembro Junta Directiva Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos Capítulo Central
Miembro Sociedad Colombiana de Pediatría

Ricardo Gastelbondo Amaya
Vicepresidente Sociedad Colombiana de Nefrología Pediátrica
Miembro Junta Directiva Sociedad Latinoamericana Nefrología
Director Post-grado en Nefrología Pediátrica. Universidad El Bosque. Bogotá. Colombia
Jefe Departamento de Nefrología Pediátrica. Fundación Cardio-Infantil. Bogotá. Colombia
Instructor Asociado Nefrología. Universidad El Rosario. Bogotá
Instructor Asociado Nefrología. Universidad El Bosque. Bogotá. Colombia
Instructor Asociado Nefrología Universidad Javeriana. Bogotá. Colombia
Ex profesor Universidad Militar Nueva Granada

Luis Carlos Maya Hijuelos
Profesor Titular Universidad Nacional de Colombia
Jefe Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Pediátrico de la Misericordia. Bogotá. Colombia
Jefe Área de Cuidado Crítico Universidad Nacional de Colombia
Intensivista Pediatra Hospital San Ignacio. Bogotá. Colombia
Instructor Universidad Javeriana. Bogotá. Colombia
Miembro Sociedad Colombiana de Pediatría
Miembro Sociedad Colombiana de Cuidado Crítico Pediátrico.

booksmedicos.org

Los editores y colaboradores presentan temas de actualidad en los cuales los procedimientos y la dosificación de los medicamentos están tomados de las recomendaciones actuales que aparecen en la literatura universal. Por lo tanto, ante los posibles errores humanos o cambios en la medicina, ni los editores ni los colaboradores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de esta obra garantiza que la información contenida en ella sea precisa o completa, y tampoco son responsables de los posibles errores u omisiones de resultados con la información obtenida. Sería recomendable recurrir a otras fuentes de información para tener certeza de que la misma en este escrito es precisa.

Esto es de particular importancia en relación a los fármacos nuevos o de uso no frecuente. Sería recomendable también consultar a las empresas farmacéuticas para conseguir información adicional si es necesario.

LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS EN PEDIATRÍA
© 2008 DISTRIBUNA LTDA

ISBN: 978-958-98288-6-1

Autores:
Jaime Fernández Sarmiento, MD
Ricardo Gastelbondo Amaya, MD
Luis Carlos Maya Hijuelos, MD

Corrección de estilo:
Margarita Rosa Londoño

Diseño y diagramación:
Marcela Torres Caballero
diseno@libreriamedica.com

Impreso por:
Gente Nueva
Bogotá - Colombia

Impreso en Colombia
Printed in Colombia

DISTRIBUNA EDITORIAL MÉDICA
Bogotá: Autopista Norte No. 123-93
Tel: (1) 6202294 - 2158335
Fax: (1) 2132379
Apartado Aéreo: 265006
gerencia@libreriamedica.com
www.libreriamedica.com

HECHO DEPÓSITO LEGAL

Fernández Sarmiento, Jaime
Líquidos y electrolitos en pediatría / Jaime Fernández Sarmiento, Ricardo Gastelbondo Amaya, Luis Carlos Maya Hijuelos. -- Bogotá : Distribuna Editorial, 2007.
398 p. ; il. ; 21 cm.
ISBN 978-958-98288-6-1
1. Pediatría 2. Enfermedades en niños 3. Desequilibrio hidroeléctrico 4. Líquidos corporales 5. Electrolitos I. Gastelbondo Amaya, Ricardo II. Maya Hijuelos, Luis Carlos III. Tít.
618.92 cd 21 ed.
A1136576

CEP-Banco de la República-Biblioteca Luis Ángel Arango

Prohibida la reproducción parcial o total del material editorial o gráfico de esta publicación sin previa autorización escrita del editor. El esfuerzo y entrega de médicos colegas hicieron posible terminar este proyecto. Fotocopiarlo es una forma de irrespetarse e irrespetar el trabajo y dignidad de los autores.

Gracias por su apoyo de adquirir un original.

LA EDITORIAL

Consulte el catálogo de publicaciones on-line:

www.libreriamedica.com

www.medicinaonline.com

Dedicatoria

A María Elvira, Juan Pablo y el bebé: pacientes, amorosos e inquebrantables motores de mi vida.
A mis padres Alfredo y Cecilia, mis primeros y mejores maestros.
A mis estudiantes, por su constante invitación a la investigación,
A nuestros pequeños pacientes, artífices incautos de esta creación.

A Martha Lucía, Catalina y Ricardo Andrés, por su ejemplar paciencia, apoyo y compañía.
A los pacientes.
A nuestros residentes de Pediatría y Nefrología Pediátrica por su colaboración desinteresada.
A mis maestros que continúan compartiendo sus conocimientos y experiencias.
A la luz de la sabiduría divina que Dios nos da a través de la intuición y que es como la espada de protección del Arcángel San Miguel.

www.elibros.com

No se puede olvidar la gratitud a las personas que permiten que se dé lo mejor de sí.
A mis padres Sonia y Luis, a mis hijas Gloria, Sonia y Laura.
A los estudiantes, los pacientes y sus familias.
"Un guerrero no necesita que nadie le recuerde la ayuda de los otros; él se acuerda solo, y reparte con ellos la recompensa" (Paulo Coelho)

Índice de autores

Félix Bonilla

Nefrólogo Pediatra
Profesor Asociado de Pediatría
Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico
San Juan, Puerto Rico

Ivonne J. Cárdenas Reyes

Residente de Pediatría. Universidad El Rosario
Bogotá, Colombia

Gabriel Casallet B.

Intensivista Pediatra
Profesor Adscrito de Cardiología. Universidad El Bosque
Jefe UCIP Clínica Shaio
Miembro Junta Directiva Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos
Bogotá, Colombia

Mauricio Coll Barrios

Endocrinólogo Pediatra
Profesor Endocrinología Pediátrica Universidad Nacional de Colombia
Jefe Servicio de Endocrinología. Fundación Hospital de la Misericordia
Miembro Asociación Colombiana de Endocrinología
Bogotá, Colombia

María Luisa Contreras

Residente de Pediatría. Universidad El Rosario
Bogotá, Colombia

Valerio Coronel

Nefrólogo Pediatra
Profesor Adscrito Universidad de Carabobo
Adjunto Servicio de Nefrología Pediátrica Hospital de Niños
Valencia, Venezuela

Paola Durán Ventura

Endocrinóloga Pediatra
Profesor Endocrinología Pediátrica. Universidad El Rosario
Jefe Servicio de Endocrinología. Fundación Cardio-Infantil
Miembro Asociación Colombiana de Endocrinología
Miembro American Academy of Pediatrics
Bogotá, Colombia

Zilac Espitaleta

Nefróloga Pediatra
Saludcoop EPS
Bogotá, Colombia

Ramón Alfonso Exeni

Nefrólogo Pediatra
Director curso Universitario de Nefrólogo infantil Universidad de Buenos Aires
Jefe departamento Nefrología Hospital de Niños de San Justo
Jefe Transplante renal pediátrico, Provincia Buenos Aires.
Editor archivos latinoamericanos Nefrología pediátrica
Secretario General Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica 1998-2005
Buenos Aires, Argentina

Jaime Fernández Sarmiento

Intensivista Pediatra
Profesor Asociado Universidad El Rosario. Bogotá. Colombia
Jefe UCI Pediátrica Hospital Infantil de San José. Bogotá. Colombia
Jefe Unidad Cuidado Intensivo Pediátrico. Hospital Departamental Tunja. Colombia
Intensivista Pediatra. Clínica Saludcoop. Bogotá. Colombia

www.medilibros.com

booksmedicos.org

Miembro Junta Directiva Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
Capítulo Central
Bogotá, Colombia

Jaime Forero Gómez

Intensivista Pediatra
Profesor Universidad Autónoma de Bucaramanga
Jefe UCI Pediátrica Clínica Chicamocha
Miembro Junta Directiva Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos
Bucaramanga, Colombia

Patricia Garramuño de Valles

Nefróloga Pediatra
Director Postgrado en Nefrología Pediátrica. Universidad de Cuyo
Docente Investigador-Categoría II Universidad Nacional de Cuyo, Consejo Interuniversitario - Nacional
Jefe de Servicio de Nefrología. Hospital Pediátrico H. Notti
Buenos Aires, Argentina

Ricardo Gastelbondo Amaya

Nefrólogo Pediatra
Director Postgrado en Nefrología Pediátrica. Universidad El Bosque
Profesor Asociado Nefrología. Universidad El Bosque
Profesor asociado Nefrología Pediátrica. Universidad Javeriana
Profesor Asociado. Universidad El Rosario
Ex profesor Titular Universidad Militar Nueva Granada
Vicepresidente Sociedad Colombiana de Nefrología Pediátrica
Miembro Junta Directiva Sociedad Latinoamericana de Nefrología Pediátrica
Bogotá, Colombia

Javier Alfonso Godoy Cordobés

Intensivista Pediatra
Profesor Asistente Universidad Nacional
Jefe UCI Pediátrica Policlínico del Olaya
Intensivista Fundación Hospital de la Misericordia
Miembro Asociación Colombiana de Cuidado Crítico y Cuidados Intensivos
Bogotá, Colombia

Isabel Cristina González Torres

Residente de Pediatría. Fundación Universitaria Ciencias de la Salud.
Hospital de San José
Bogotá, Colombia

Luz Stella González

Nefróloga Pediatra
Profesor Asociado Universidad El Rosario
Fundación Cardio-Infantil
Nefróloga Pediatra Hospital San Ignacio
Bogotá, Colombia

José Martínez

Nefrólogo Pediatra
Profesor Nefrología Universidad de Antioquia
Jefe (r) Servicio de Unidad Renal y Transplante. Hospital San Vicente de Paúl
Jefe (r) Postgrado en Nefrología Pediátrica. Universidad de Antioquia
Miembro Sociedad Colombiana de Nefrología Pediátrica
Medellín, Colombia

Luis Carlos Maya Hijuelos

Intensivista Pediatra
Profesor Titular Universidad Nacional de Colombia
Instructor Universidad Javeriana
Jefe Área de Cuidado Crítico. Universidad Nacional de Colombia
Jefe UCI Pediátrica Fundación Hospital de la Misericordia
Intensivista Pediatra Hospital San Ignacio
Miembro Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos
Bogotá, Colombia

Natalia Mejía Gaviria

Nefróloga Pediatra
Profesor Adjunto Universidad Nacional de Colombia
Jefe Servicio Nefrología Fundación Hospital de la Misericordia
Miembro Fundador Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica
Bogotá, Colombia

Javier Alfonso Mejía Jaramillo

Intensivista Pediatra
Jefe UCI Pediátrica Clínica del Country
Jefe Departamento de Pediatría. Clínica del Country
Bogotá, Colombia

Felipe Mota Hernández

Nefrólogo Pediatra
Ex director Programa de Post-grado Nefrología Pediátrica HIM
Ex director Servicio de Nefrología Pediátrica Hospi-

www.medilibros.com

tal Infantil de México
Secretario Asistente de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica
Ciudad de México, México

Hernando Mulett Hoyos

Intensivista Pediatra
Profesor Asociado Universidad El Rosario
Jefe UCI Pediátrica. Saludcoop EPS
Miembro Junta Directiva Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
Capítulo Central
Bogotá, Colombia

Maribel Niño Mendivelso

Residente de Pediatría. Universidad El Rosario
Bogotá, Colombia

Nelson Orta Sibu

Nefrólogo Pediatra
Profesor Titular Universidad de Carabobo
Jefe Servicio de Nefrología Pediátrica Hospital de Niños
Secretaria General Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica
Valencia, Venezuela

Idaly Parra

Nefróloga Pediatra
Clínica del Country
Miembro Grupo transplante (r) Clínica Marly
Bogotá, Colombia

Iván Perdomo

Intensivista Pediatra
Profesor Asociado Universidad El Rosario - Universidad Nacional
Fundación Hospital de la Misericordia
Bogotá, Colombia

Lyna Damaris Ramírez Campo

Residente de Pediatría
Universidad del Rosario
Bogotá, Colombia

María de la Paz Restrepo Jaramillo

Pediatra
Profesor Asociado Universidad Javeriana
Pediatra Hospital San Ignacio
Bogotá, Colombia

Jaime Manuel Restrepo R.

Nefrólogo Pediatra
Profesor Asociado Universidad del Valle, Caldas, Cauca.
Jefe Nefrología Pediátrica Fundación Valle de Lili
Jefe Nefrología Pediátrica Instituto de Seguros Sociales
Cali, Colombia

Liliana María Rubio Elorza

Nefróloga Pediatra
Profesor Universidad de Antioquia
Nefróloga Hospital Universitario San Vicente de Paúl
Medellín, Colombia

www.medilibros.com

Ricardo Sánchez Consuegra

Pediatra Neonatólogo
Organización Clínica General del Norte
Barranquilla, Colombia

José Fernando Vera Chamorro

Gastroenterólogo Pediatra
Profesor Asociado Universidad El Rosario – Universidad Javeriana
Jefe Unidad de Gastrohepatología y Nutrición Pediátrica Fundación Cardio-Infantil
Gastrohepatólogo Pediatra. Fundación Santa Fe de Bogotá
Bogotá, Colombia

Prólogo

Con gran entusiasmo la comunidad médica de habla hispana recibe *Líquidos y electrolitos en pediatría*.

Sus 34 capítulos, divididos en 5 temas, están llenos de información actualizada, al mejor nivel y de muy fácil comprensión. Su contenido comprende los trastornos del agua, el sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio y finalmente los siempre apasionantes disturbios del estado ácido-base.

El nivel científico y la experiencia de los Editores, doctores Jaime Fernández Sarmiento, Ricardo Gastelbondo y Luis Carlos Maya Hijuelos, así como de los autores elegidos para cada capítulo son una garantía de seriedad y ética para los lectores de esta publicación.

Del análisis del temario sorprende gratamente la inclusión de temas como los trastornos del medio interno en los quemados, en niños con alteraciones en el postoperatorio de cirugía cardiovasculares, alteraciones cerebrales perdedoras de sal, no habituales en los textos a nuestro alcance y que serán de extrema utilidad en la atención de los niños con esta patología tan frecuente.

www.edilibros.com

Sin duda que esta publicación mejorará la atención de niños en todo Latinoamérica y estamos seguros de que el denodado esfuerzo que representa la elaboración de un libro de esta magnitud culminará con la satisfacción de convertirlo en una herramienta de permanente consulta, de los estudiantes, pediatras, urólogos, nefrólogos dedicados a la atención de niños con trastornos del medio interno y el estado ácido-base.

Ramón Alfonso Exeni

INTRODUCCIÓN

Desde hace muchos años compartimos una gran pasión: el estudio de la compleja e interesante composición hídrica y electrolítica y sus trastornos asociados.

Durante horas de seminarios con nuestros residentes y estudiantes, quisimos llevar estas alteraciones desde sus principios bioquímicos a aplicaciones clínicas, en forma de casos que les permitieran entender un poco mejor lo interesante del tema y aplicarlo en situaciones que así lo requieran. Sin embargo, a pesar de numerosas y frecuentes publicaciones no encontramos un texto reciente que en Pediatría les permitiera tener las bases para su adecuada aplicación y conocimiento.

Es por esto que desde hace ya casi tres años, nos dimos a la tarea de concentrar a los más reconocidos expertos en Latinoamérica en diferentes áreas de los transtornos hidroelectrolíticos, para que con profundidad y sencillez a la vez, la comunidad médica pueda tener de nuevo un libro texto de estudio y consulta como el que hoy presentamos.

Además de la información detallada de la fisiología de los trastornos del agua y los electrolitos, se ha querido complementar el texto haciendo referencia actualizada de ciertas entidades patológicas. Es por esto que el lector encontrará capítulos como *diabetes insípida central y nefrogénica*, *líquidos en cuidado cardiovascular, alteraciones hidro-electrolíticas en cetoacidosis diabética*, *liquídos en el niño quemado*, entre otros, que esperamos le proporcionen las herramientas necesarias para enfrentar adecuadamente a los niños con estas alteraciones. Creemos que de esta manera podremos integrar las bases bioquímicas y fisiológicas con su aplicación clínica. Reto realmente grande para nosotros los médicos.

Agradecemos inmensamente a todos nuestros brillantes colaboradores. Todos y cada uno de ellos, expertos en su tema, fueron artífices fundamentales de este sueño hecho realidad. En especial queremos agradecer a los doctores Ramón A. Exeni y Felipe Motta Hernández; ejemplos de toda una vida dedicada a la investigación y docencia en esta apasionante área.

Esperamos que este libro sea de interés para estudiantes, internos, residentes de Pediatría, residentes de Nefrología y Cuidado Intensivo así como para Pediatras, Nefrólogos e Intensivistas que a diario atienden niños con entidades complejas que exigen claridad meridiana frente al conocimiento de los trastornos HÍDRICOS Y ELECTROLÍTICOS en la infancia.

Jaime Fernández Sarmiento
Ricardo Gastelbondo Amaya
Luis Carlos Maya Hijuelos

I. Generalidades

CIRCULACIÓN RENAL Y FUNCIÓN GLOMERULAR

1

Luz Stella González, MD

El cuerpo es un campo de moléculas
La mente es el terreno de las ideas.
A donde quiera que vaya un pensamiento
también va una molécula.
Deepak Chopra, MD

INTRODUCCIÓN

El riñón participa en el mantenimiento del medio extracelular constante, necesario para el correcto funcionamiento de las células. Esta función la consigue por la excreción de algunos de los productos de desecho del metabolismo de la urea, la creatinina, y el ácido úrico. De la misma forma, el riñón es capaz de regular de una manera individual, sabia y única la excreción de agua y solutos como sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio e hidrogeniones, en su mayor parte por cambios en los procesos de reabsorción o secreción a lo largo del túbulo proximal asa de Henle y túbulo distal.

El riñón también participa en la secreción de hormonas que son claves en la regulación hemodinámica sistémica como renina, angiotensina II, prostaglandinas, óxido nítrico y bradiquininas entre otras, además produce la eritropoyetina, glicoproteína necesaria en la producción de glóbulos rojos por la médula ósea e interviene de manera fundamental en el metabolismo calcio-fósforo a través de la producción de calcitriol o 1,25 dihidroxivitamina D (2).

En la última década se han hecho considerables avances no solamente en el entendimiento de los mecanismos que controlan el desarrollo del riñón sino también en todos las procesos de control de la tensión arterial, regulación del flujo plasmático renal, y la interacción de múltiples factores, incluyendo, además de la regulación de sodio y balance de líquidos, la actividad simpática, autorregulación del tono vasomotor y el efecto de las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras sobre la hemodinámica renal y sistémica.

El entendimiento de todos estos procesos es indispensable para el correcto enfoque de las patologías que directa o indirectamente comprometen el funcionamiento renal, así como de todos los procesos metabólicos y endocrinos que son regulados por el mismo.

HEMODINAMIA INTRAGLOMERULAR

El glomérulo, la unidad básica del tejido renal es una estructura vascular altamente especializada con gran diversidad de funciones. Se comporta exactamente como un órgano endocrino debido a que produce y regula la secreción de renina, y es un órgano retículo endotelial dado que en gran cantidad de procesos barre partículas extrañas y complejos inmunes. Tiene además vías de biosíntesis de sustancias como adenil ciclasa y cicloxigenasa así como también posee receptores de sustancias como angiotensina, vaso-presina y endotelina (1).

La circulación renal es el resultado de las interacciones y acoplamientos especializados del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular. El mantenimiento de un excelente flujo sanguíneo renal es crucialmente importante para una óptima tasa de filtración glomerular.

ARQUITECTURA HISTOLÓGICA DE LA NEFRONA

El claro entendimiento de la hemodinámica intraglomerular exige desde su inicio un conocimiento profundo de la anatomía intima del riñón. Cada nefrona o unidad funcional

www.medilibros.com

del riñón consta de un corpúsculo renal que comprende el glomérulo la cápsula de Bowman y una serie de túbulos revestidos de una capa continua de células epiteliales que se diferencian histológicamente en el túbulo contorneado proximal, segmentos delgado y grueso del asa de Henle y túbulo contorneado distal. Existen dos tipos de poblaciones de neuronas: las corticales y las yuxtamedulares. Las corticales corresponden al 70% y se caracterizan por tener asas de Henle cortas y ser mayores productores de renina que las yuxtamedulares que corresponden al 30% restante y que se caracterizan por tener asas de Henle más largas que penetran a la médula renal (1).

El glomérulo tiene una serie de poblaciones celulares especializadas: Las células endoteliales, las células mesangiales, las células epiteliales viscerales y las células epiteliales parietales. (Figura 1) Especial mención en la hemodinámica del glomérulo tienen las células mesangiales; además de su función como elemento de soporte de los capilares glomerulares, poseen capacidad contráctil como también propiedades fagocíticas (1-3). Su capacidad contráctil se halla estimulada por una variedad de agentes vasoactivos incluyendo angiotensina II, vasopresina, norepinefrina, tromboxanos, leucotrienos y factor de activación plaquetaria. Sustancias como la prostaglandina E2, el péptido auricular y dopamina causan relajación de las células mesangiales posiblemente por un aumento de la concentración intracelular de los niveles de GMP cíclico. Toda esta capacidad de respuesta hace que las células mesangiales participen en el control de los procesos de filtración glomerular; la contracción de las células mesangiales disminuye la filtración glomerular, reduciendo el flujo sanguíneo a través de los capilares glomerulares, y la relajación del mesangio aumenta la filtración glomerular.

Tiene un componente vascular y otro tubular. El componente vascular comprende la porción terminal de la arteriola aferente, la porción inicial de la arteriola eferente y la región mesangial extraglomerular. (Figura 2). El componente tubular consta de la mácula densa que es la porción del túbulo distal que se halla en contacto con el componente vascular (1).

Aparato yuxtaglomerular

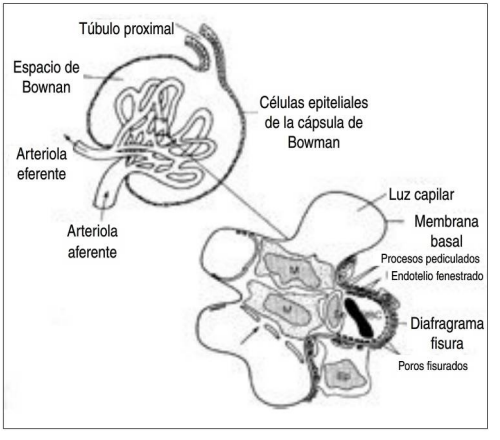


Figura 1. Anatomía del glomérulo. (El dibujo inferior es un esquema de los capilares con las células mesangiales)

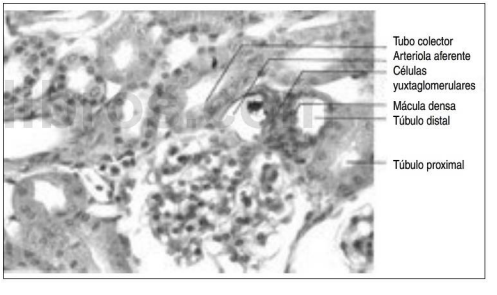


Figura 2. Estructura microscópica del glomérulo.

Existen dos tipos de células en el aparato yuxtaglomerular. (Figura 3). Las células agranulares extraglomerulares localizadas entre las arteriolas aferente y eferente en contacto con la macula densa. Su ubicación parece estar ligada con funciones de comunicación entre la mácula densa las arteriolas glomerulares y el mesangio.

Las células granulares están ubicadas principalmente en las paredes de la arteriola aferente de la región mesangial extraglomerular y por estudios de microscopia electrónica se ha demostrado la presencia de renina y angiotensina II en estos gránulos. El mesangio extraglomerular se halla localizado entre las

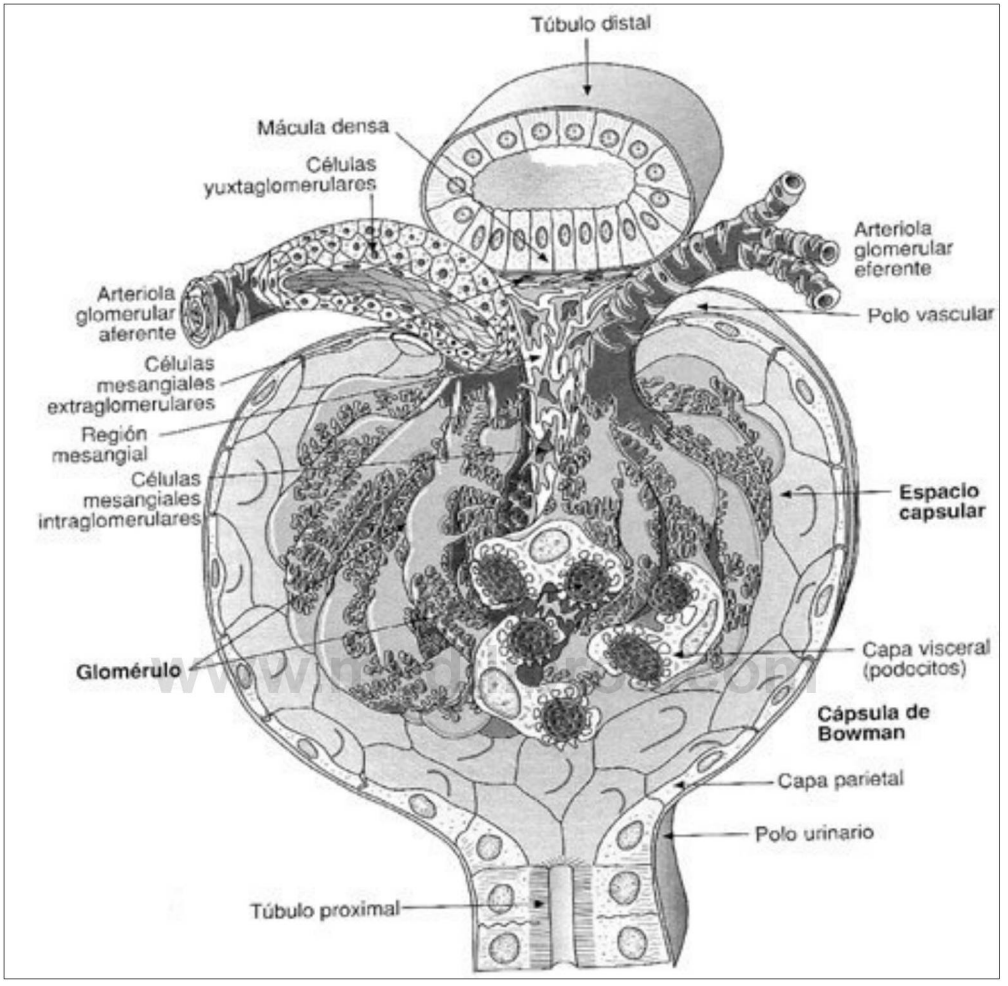


Figura 3. Esquema tridimensional de las características histológicas de un corpúsculo renal y del aparato yuxtaglomerular

arteriolas aferente y eferente en contacto con la mácula densa; es continuo con el mesangio intraglomerular. Se han descrito uniones entre las células mesangiales extraglomerulares y las intraglomerulares razón por la cual se dice que sirven como parte funcional entre la mácula densa las arteriolas glomerulares y el mesangio. La mácula densa es una región muy especializada del túbulo distal cuyo constituyente histológico corresponde a células con interdigitaciones adyacentes al mesangio extraglomerular. La mácula densa está en contacto directo con las células yuxtaglomerulares dado que solamente las separa una lámina basal incompleta a través de las cual las células de la mácula densa envían prolongaciones citoplasmáticas. Los cambios en las concentraciones de sodio y cloro en la mácula densa y las alteraciones de volumen en la arteriola aferente pueden controlar la liberación de renina (2-11) como

se explicará a continuación detalladamente. En el mecanismo de liberación de renina por las células yuxtaglomerulares intervienen varios elementos. A través del mecanismo barorreceptor, las células yuxtaglomerulares actúan como receptores de estiramiento que reaccionan ante un aumento de la tensión arterial y la consecuente presión intravascular en la arteriola aferente; esto inhibe la liberación de renina. También interviene el mecanismo de la mácula densa que regula la secreción de renina de acuerdo con la composición del líquido tubular en el túbulo distal por lo que la disminución en la concentración de sodio implica un aumento en la liberación de renina; además, el incremento de la cantidad de líquido en el túbulo distal produce la expansión de este último lo cual inhibe la secreción de renina por las células de la mácula densa.

LA SABIDURÍA DEL CUERPO. CONTROL NEURAL DEL RIÑÓN

Inervación renal intrínseca

Es ahora conocido que las terminales nerviosas simpáticas renales que contienen norepinefrina están en contacto directo con las membranas basales peritubulares de todos los segmentos tubulares renales, como también en las células granulares yuxtaglomerulares; esta presencia deja hoy en claro que alteraciones en las descargas de los nervios simpáticos con cambios en la liberación de neurotransmisores puede influenciar la función de trasporte renal tubular y la secreción de renina (4, 5).

Queriendo demostrar el significado funcional de esta innervación se ha usado estimulación nerviosa renal de baja frecuencia a una intensidad que no afecte la filtración glomerular o el flujo plasmático renal produciéndose una disminución en la excreción de sodio y agua con un incremento en la reabsorción tubular de sodio y agua a través del nefrón. De la misma manera, la denervación renal produce un incremento en la excreción urinaria de sodio y agua asociada con la disminución en la reabsorción tubular de sodio y agua de nuevo sin cambios en la tasa de filtración glomerular o el flujo plasmático renal.

Los nervios simpáticos renales inervan los tres mayores neuroefectores en el riñón. El incremento en la actividad nerviosa simpática (RSNA) lleva a un incremento en la rata de secreción de renina, vía estimulación de B1 adrenoreceptores (AR) en las células granulares yuxtaglomerulares. Igualmente hay incremento de la reabsorción tubular de sodio (disminuyendo la excreción urinaria de sodio) en las células epiteliales tubulares renales vía estimulación de alfa 1 beta adrenorreceptores y disminución del flujo sanguíneo renal (RBF), vía estimulación de adrenorreceptores alfa 1 en los vasos renales arteriales. (Figura 4).

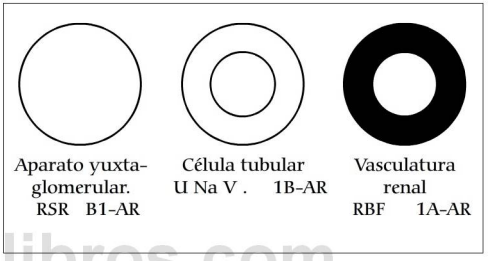


Figura 4. Efectos del aumento en la actividad renal simpática.

Se ha podido demostrar experimentalmente que a estimulación de baja frecuencia simpática las respuestas de incremento en la secreción de renina ocurren sin cambios en la excreción urinaria de sodio, el flujo sanguíneo renal o en la filtración glomerular. Al aumentar las frecuencias de estimulación, aun sutilmente, el incremento en la secreción de renina es acompañado por un aumento en la reabsorción tubular de sodio y una disminución en la excreción de sodio urinario aun sin cambios en el flujo sanguíneo renal ni en la filtración glomerular. A frecuencias más altas hay un incremento mayor en la secreción de renina y una disminución en la excreción urinaria de sodio con disminución del flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular (6).

Varios estudios han documentado una importante contribución de la inervación renal a los ajustes agudos y crónicos en el balance de sodio tanto durante el déficit como el exceso

www.medilibros.com

de sodio (7); se deduce entonces que la actividad nerviosa simpática contribuye de forma importante en esta habilidad del riñón para disponer o conservar el sodio y mantener su balance en el organismo. Ante cargas altas de sodio o dietas crónicas ricas en sodio se aumenta la presión atrial derecha y se disminuye la actividad nerviosa renal simpática. De la misma manera, ante el uso de furosemida o dietas bajas en sodio se disminuye la presión atrial derecha y se aumenta la actividad nerviosa renal simpática (7).

El acople de la regulación del volumen de líquido corporal total y la regulación de la presión arterial también depende en el riñón de la habilidad para excretar sodio. Un defecto intrínseco o extrínseco en la habilidad excretoria renal de sodio resulta en incremento de la presión arterial de manera que permita el mantenimiento de un balance externo de sodio por vía del mecanismo de natriuresis. El costo de esta adaptación es una presión más alta o sea hipertensión (6).

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA (RAS)

www.medilibros.com

El RAS juega un papel muy importante en la regulación de la presión sanguínea, la hemodinámica intrarrenal y la hemostasia de líquidos y electrolitos; ejerce también un papel en el crecimiento somático y renal, la angiogénesis en la producción de hormona antidiurética y en la liberación de catecolaminas por las terminales nerviosas mecanismo último ya expuesto con detalle en párrafos anteriores (7).

La hipoperfusión renal producida por hipotensión o por depleción de volumen, y el aumento de la actividad simpática son los principales estímulos fisiológicos para la secreción de renina. Hay un gradiente de respuesta de acuerdo con la localización de los glomérulos: hay mayor liberación en los glomérulos corticales externos, y hay menor liberación en la corteza media y mucho menor la secretada en los glomérulos yuxtamedulares (8). Esta diferencia parece ser la respuesta a que los glomérulos externos corticales están anatómicamente perfundidos a más baja presión. En los individuos normales el principal determinante de la secreción de renina como se ha mencionado ya ampliamente, es el aporte de sodio: un aporte alto expande el volumen extracelular y disminuye la liberación de renina. Mientras que un aporte bajo produce una reducción del volumen extracelular y la estimulación de la secreción de renina.

La renina pertenece a una clase de enzimas llamadas aspartil-proteasas (1). Inicia una secuencia de pasos que comienzan con la escisión de la angiotensina I desde el sustrato de la renina o angiotensinógeno (Ao) (1), una alfa globulina producida por el hígado y otros órganos, como cerebro, adipositos y riñón, especialmente en las células del túbulo proximal. La angiotensina entonces se convierte en angiotensina II. Esta reacción está catalizada por una enzima denominada enzima convertidora de angiotensina (ECA) que es una dipeptil carboxipeptidasa localizada en el pulmón, la membrana de las células endoteliales vasculares, el glomérulo y otros órganos como testículo y cerebro. La concentración mayor de ECA está en el pulmón, lo que ha llevado a pensar que la mayor parte de la formación de angiotensina II se genera en la circulación pulmonar y se conoce también que está anclada a la superficie de las membranas celulares. En virtud de esta localización en la superficie de los endotelios vasculares la ECA ejerce un importante paso regulatorio en la generación de angiotensina II circulante y en la presión sanguínea sistémica. Igualmente esta localización precisa y su grado de actividad en los diferentes territorios vasculares ejerce una función crítica para el mantenimiento y regulación del flujo sanguíneo a través de los diferentes órganos. Existen diferentes sistemas extrarrenales de renina angiotensina, y la angiotensina II entonces puede ser sintetizada en una variedad de sitios que incluyen el riñón, el endotelio vascular, las glándulas adrenales y el cerebro. Estos sistemas extrarrenales pueden explicar los niveles plasmáticos persistentes aunque bajos de angiotensina II en los pacientes nefrectomizados. (Figura 5).

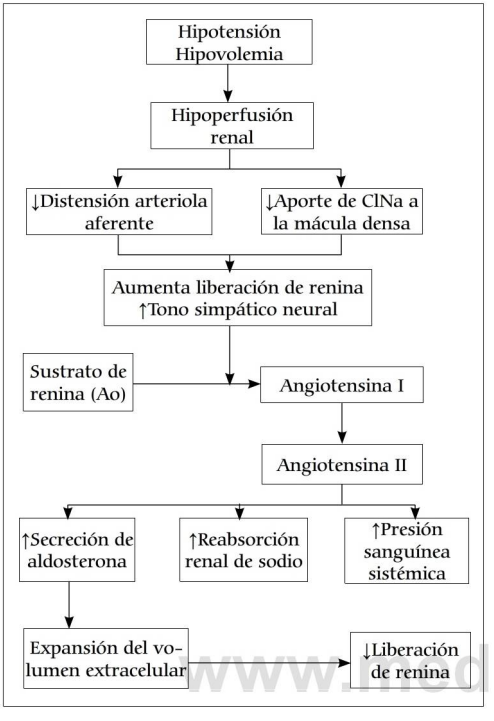


Figura 5. Sistema renina angiotensina aldosterona.

Componentes del RAS han sido identificados por biología molecular y técnicas bioquímicas en muchos tejidos manejándose hoy el concepto de RAS tisular o mejor sistemas locales formadores de angiotensina (9).

Es bien sabido que el túbulo proximal contiene ECA y receptores de angiotensina II, lo cual confirma el concepto de la producción local de angiotensina II y el estímulo para la reabsorción de sodio; cualquiera de las alteraciones fisiológicas en la actividad del sistema endógeno del RAS como el producido por los cambios en la ingesta de sodio afectan también aspectos de la regulación dinámica del flujo sanguíneo renal (10).

Como ya se mencionó, la producción local de angiotensina II también puede producirse en el endotelio vascular donde tiene un papel importante en la regulación del tono vascular y en el desarrollo de la hipertensión. La caída del volumen plasmático aumenta los niveles del RNA mensajero del Ao en el músculo liso aórtico. Tanto la renina producida localmente como la sistémica liberada por los mecanismos ya mencionados inician la formación de angiotensina I y el paso a angiotensina II.

FUNCIONES DE LA ANGIOTENSINA II

Una vez comprendidos todos estos mecanismos de liberación intrínseca y extrínseca se puede concluir que la angiotensina II tiene dos efectos sistémicos principales: la retención de sodio y agua y la vasoconstricción sistémica. Estas dos respuestas tienden a revertir la hipovolemia o la hipotensión que inicialmente accionaron estos mecanismos (11-12).

La retención de sodio y agua sucede por dos mecanismos: primero, estimulación directa de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal por la activación del cotransportador sodio hidrógeno siendo este mecanismo responsable del 40 a 50% de la reabsorción de sodio y agua en el segmento inicial S1 del túbulo proximal y segundo, por aumento de la secreción de aldosterona desde la corteza adrenal que aumenta el transporte de sodio en el túbulo colector cortical.

La angiotensina II produce vasoconstricción arteriolar al actuar sobre el músculo liso vascular aumentando la presión sanguínea sistémica en todas las circunstancias en las que la secreción de renina esta aumentada y los niveles de angiotensina II estén aumentados.

Además de la influencia en la hemodinámica sistémica, la angiotensina II desempeña un papel importante en la regulación de la tasa de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal mediante la constricción de las arteriolas aferente y eferente y las arterias interlobulares. Estas respuestas pueden ser mediadas por la producción local de tromboxano A2. Aunque la arteriola aferente y eferente están constreñidas, la arteriola eferente tiene un diámetro basal menor, resultando el aumento de la resistencia en la arteriola eferente tres veces mayor que en la aferente (10-12) produciendo al final una reducción en el flujo sanguíneo renal y una elevación de la presión hidráulica en el capilar glomerular que tiende a mantener la TFG cuando el sistema renina angiotensina se activa por una caída en

www.medilibros.com

la presión sistémica. Estos mecanismos de vasoconstricción son minimizados porque simultáneamente la angiotensina II también estimula la liberación de prostaglandinas vasodilatadores desde los glomérulos. De la misma manera la vasoconstricción sistémica se minimiza tras la liberación de prostaciclinas inducida por la angiotensina II. Otro mecanismo de la angiotensina II que influye en la tasa de filtración glomerular es la capacidad de contraer el mesangio a altas concentraciones disminuyendo la superficie del área disponible para la filtración. Al final, el resultado es que la angiotensina tiene efectos contrarios en la regulación de la TFG: el aumento en la presión del capilar glomerular tenderá a aumentar la filtración mientras que la reducción en el flujo sanguíneo renal y la contracción mesangial tenderá a reducir la filtración. El resultado es variable en condiciones diferentes aunque la forma como esto sucede tiene todavía muchos interrogantes.

La angiotensina II estimula la producción de glucocorticoides por la zona fasciculada de la glándula adrenal. Este efecto es reflejado solamente por un leve y transitorio aumento de los glucocorticoides en plasma. También actúa sobre las células de la zona glomerulosa de la glándula adrenal para estimular la biosíntesis de aldosterona. Concentraciones altas de sodio y bajas de potasio inhiben este efecto estimulatorio de la angiotensina II mientras que niveles bajos de sodio o altos de potasio aumentan el estímulo de la angiotensina para la biosíntesis de aldosterona. La angiotensina II induce respuestas presoras centrales que resultan en un aumento de la actividad simpática eferente. El RAS cerebral actúa en la regulación de la presión independientemente del RAS periférico, mediando la liberación de vasopresina (ADH) y hormona adrenocorticotropa (ACTH) y por modulación de los barorreceptores reflejos.

PAPEL DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

Las acciones cardiovasculares y renales del RAS resultan de la interacción de la angiotensina con un receptor. Han sido descritos dos subtipos mayores de receptores para angiotensina II: AT1 Y AT2. Los receptores AT1 están acoplados a las vías de proteína G, fosfolipasa C y adenilciclasa. Todas las acciones conocidas de los receptores de la angiotensina II están mediadas por el subtipo AT1. Estos receptores están distribuidos principalmente en el hígado, células del músculo liso de los vasos sanguíneos, riñón, pulmón y células glomerulares (12). Los receptores AT2 se encuentran en medula adrenal, ovario y útero. Estos receptores son regulados durante el desarrollo. Son abundantes en varios tejidos fetales donde se expresan transitoriamente pero de forma particular reaparece después de daño vascular, infarto del miocardio, falla cardíaca, y daño de nervios periféricos reflejando la reactivación de un programa genético fetal. El riñón contiene una muy alta concentración de receptores de AT1 en los glomérulos y en las asas vasculares de la médula externa. Se ha comprobado una excelente correlación entre los receptores intrarrenales y los efectos fisiológicos de la angiotensina II. Los receptores AT1 se unen a losartán con alta afinidad bloqueando su actividad fisiológica (11, 12).

La mayoría de los efectos conocidos de la angiotensina II son mediados por el receptor AT1: vasoconstricción, liberación de aldosterona y vasopresina, retención de agua y sal, activación simpática y efectos autocrinos y paracrinos sobre la proliferación y migración celular y sobre la formación de la matriz extracelular (13). (Tabla 1).

Tabla 1. Efectos de angiotensina II sobre receptores AT1 AT2

Efectos de la angiotensina I mediados por el receptor AT1	Efectos de la angiotensina II mediados por el receptor AT2
Vasoconstricción	Antiproliferación
Retención de sodio y agua	Inhibición del crecimiento celular
Hipertrofia de células vasculares y cardíacas	Diferenciación celular
Fibrosis vascular y cardíaca	Reparación tisular
Hiperplasia de fibroblastos	Apoptosis
Citoxicidad miocárdica	Vasodilatación
Aumento de endotelina	Desarrollo del riñón y tracto urinario
Aumento de Vasopresina /ADH	
Facilitación simpática adrenérgica	
Formulación de subperóxidos	
Aumento de PAI-1	
Expresión genética alterada	

www.medilibros.com

La activación del receptor AT2 parece inactivar las kinasas de las proteínas activadas por mitógenos (MAP) produciendo antiproliferación y promoción de la apoptosis. El receptor AT2 se opone a algunos de los efectos del receptor AT1 y tiene un papel importante en el desarrollo y diferenciación celular y en la reparación de los tejidos (14). La estimulación del receptor AT2 causa vasodilatación antiproliferación y modula la formación de matriz extracelular.

ANGIOTENSINA 1-7, VERSIÓN ACTUALIZADA

El concepto de un simple receptor de angiotensina II también cambió con la caracterización farmacológica de receptores AT1: (AT1a AT1b en roedores) y receptores AT2 (9). Desde la pasada década, varios estudios también han contribuido a cambiar la clásica visión del RAS como un simple sistema con un producto final, biológicamente activo a un concepto más flexible de múltiples mediadores y es visualizado ahora no solamente como un sistema endocrino sino como un modulador autocrino-paracrino en tejidos como el corazón, válvulas sanguíneas, riñón, cerebro y glándulas endocrinas (15, 16).

En la década pasada, múltiples estudios contribuyeron a cambia la visión clásica del RAS. De acuerdo a ellos, una vez formada, la angiotensina I puede ser procesada generando varios productos biológicamente activos. Este nuevo concepto de RAS está más acorde con el hecho general de la interacción que existe entre múltiples sistemas en los que se incluyen la vasopresina, quininas, taquiquininas, endotelinas, encefalinas, péptidos natriuréticos y han llevado a un mejor entendimiento de las funciones del RAS (15-17).

Especial atención se debe dar a algunos aspectos bioquímicos y farmacológicos de la angiotensina 1-7, ahora considerada un miembro biológicamente activo de la familia de péptidos, la cual incluye, además de ésta la angiotensina II, angiotensina 2-8, angiotensina 3-8, angiotensina IV y angiotensina 3-7. La posibilidad de formarse directamente de angiotensina I, por una vía enzimática que no involucra ACE y su alta selectividad confiere a la angiotensina 1-7 un papel central como antagonista de varias de las acciones de la angiotensina II incluyendo sus aspectos vasoconstrictores y proliferativos.

SÍNTESIS Y CATABOLISMO DE ANGIOTENSINA 1-7

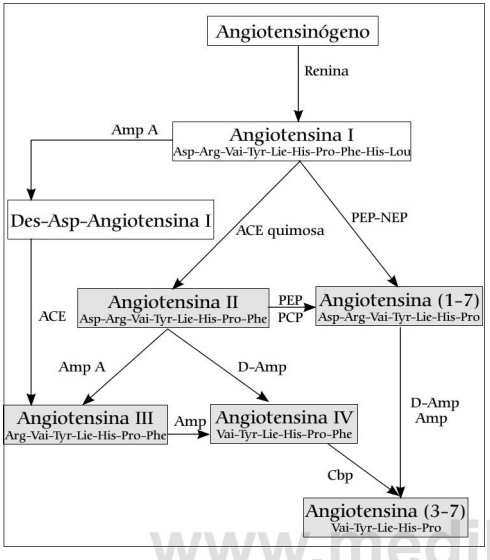
Estudios metabólicos usando técnicas específicas de radioinmunoensayo han contribuido a establecer las principales vías enzimáticas para la síntesis y catabolismo de los péptidos biológicamente activos de la angiotensina. Como lo muestra la figura 6, una vez formada la angiotensina I puede ser procesada por diversas proteasas, originando, además de la angiotensina II, varios péptidos biológicamente activos; así, angiotensina 2-10 y angiotensina 3-10 son formadas a través de la activación de aminopeptidasas; estos nuevos aminoderivados son posteriormente procesados en otros péptidos biológicamente activos: angitensina 2-8, angiotensina III, angiotensina 3-8, angiotensina IV a través de la vía de ACE, y a angiotensina 3-7 por enzimas clivadoras de prolina, y por endopeptidasas neutras NEP 24.11. Tanto angiotensina 2-8 como angiotensina 3-8 pueden ser hidrolizadas por carboxipeptidasas formando angiotensina 3-7. Por otro lado, la hidrólisis de angiotensina I en el carbono terminal genera angiotensina 1-9 cuya actividad inhibitoria ECA está siendo reevaluada y la angiotensina II considerada el producto central de RAS.

El procesamiento de angiotensina I por endopeptidasas NEP 24.11, y de angiotensina II por prolilendopeptidasas, o carboxipeptidasas, genera el péptido angiotensina 1-7. Una vez formado, éste a su vez puede ser hidrolizado por aminopeptidasas generando angiotensina 2-7, y angiotensina 3-7 y por hidrólisis, angiotensina 1-5.

ACCIONES BIOLÓGICAS DE ANGIOTENSINA 1-7

La primera demostración de una acción biológica de angiotensina 1-7 fue hecha por Schiavone y colaboradores (18), y desde entonces muchos estudios han demostrado que angiotensina 1-7 es un miembro biológicamente ac-

tivo del RAS, el más pleiotrópico de los derivados de angiotensina II produciendo efectos que son similares, opuestos y distintos de aquellos de angiotensina II .



www.medilibros.com

Figura 6. Ilustración simplificada de las vías proteolíticas para la formación de los péptidos de angiotensina.

ACCIONES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La primera evidencia de que angiotensina 1-7 podría ser generada en el cerebro, fue obtenida por la evaluación de la hidrólisis de los productos del metabolismo de la angiotensina I en el cerebro. Si la generación de angiotensina 1-7 juega un papel intracelular o extracelular es aún incierto. Recientes estudios han mostrado que la angiotensina 1-7 a nivel central puede actuar como un importante neuromodulador, especialmente en aquellas áreas medulares relacionadas con el control tónico y reflejo de la presión arterial. Han sido descritos efectos biológicos de la angiotensina 1-7 con efecto exitatorio en los núcleos paraventriculares comparables a los efectos de la angiotensina II, efectos que son abolidos por los antagonistas AT1 y AT2; la angiotensina II produce una inhibición sobre los barorreceptores reflejos centrales cuyas vías centrales están moduladas por los núcleos ambiguos y *solitarius* del cerebro y por las áreas caudal y dorsal de la médula que son definitivos en el control central de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial. Este efecto no es cierto para la angiotensina 1-7, quedando eso si aun pendientes muchas respuestas con respecto al balance final de estos péptidos en circunstancias especiales.

ACCIONES EN EL RIÑÓN

Una de las llamativas diferencias entre angiotensina 1-7 y angiotensina II es la ausencia de inducción de beber por la administración central de angiotensina 1-7. Sin embargo, varios estudios han mostrado que angiotensina 1-7 contribuye al papel fisiológico del RAS en la homeostasis hidroelectrolítica por el riñón. Se reconoce además que angiotensina 1-7 es equipotente a la angiotensina II para liberar vasopresina (AVP) en el SNC.

Angiotensina 1-7 puede ser formada en el riñón por un proceso enzimático que involucra principalmente NEP, y parece tener una compleja influencia en la función renal dependiendo del estado global de balance sodio y agua, y actividad nerviosa renal. Se le han encontrado varias acciones en los túbulos renales que podrían explicar acciones natriuréticas y diuréticas en preparaciones in Vitro, así como incremento en la reabsorción de agua, sodio y potasio en el asa de Henle. En conclusión en concentraciones bajas angiotensina 1-7 puede influenciar en la función renal actuando en la nefrona a nivel proximal y distal y en el balance total de sodio y agua como también la actividad global de RAS parecen influenciar marcadamente los efectos de angiotensina 1-7 en el riñón.

ACCIONES EN EL CORAZÓN Y *VASOS* SANGUÍNEOS

Estudios también han mostrado que los vasos sanguíneos son un importante sitio de formación y acción biológica de de la angiotensina 1-7. En cada uno de los diferentes lechos sanguíneos se han encontrado efectos de vaso-di-

latación, vasoconstricción, efecto bifásico, y efecto de liberación de prostaglandinas E2 y G1.

ACCIÓN *COMO* REGULADOR DEL CRECIMIENTO TISULAR

Angiotensina II y angiotensina 1-7 han mostrado efectos opuestos en este sentido. Mientras angiotensina II ha sido descrito como un factor proliferativo y proangiogénico, angiotensina 1-7 tiene un efecto antiproliferativo al parecer por medio de la liberación de algunos mediadores vasoactivos, AVP, quininas, prostaglandinas, y óxido nítrico.

RECEPTORES ESPECÍFICOS PARA ANGIOTENSINA 1-7

Aunque un específico receptor para angiotensina 1-7 no ha sido aún clonado hay varias evidencias fisiológicas y farmacológicas de su existencia. La primera línea de evidencia y quizá la más contundente para la existencia de un receptor diferente con un mecanismo de señal de transducción diferente para angiotensina 1-7 se basa en las señales opuestas y/o diferentes de angiotensina II y angiotensina 1-7. En la tabla 2 están claramente establecidos los efectos diferentes para cada uno (19-24).

Tabla 2. Efectos de angiotensina II y angiotensina 1-7.

Efecto	Angiotensina II	Angiotensina 1-7
Angiogénesis	Favorece	Inhibe
Crecimiento celular	Favorece	Inhibe
Efecto sobre barorreceptores reflejos	Inhibición	Facilitación (bradicardia)
Inducción de beber	Aumenta	Ausente
Efectos presores (hipertensión)	Aumenta	Ausente

Actualmente la pregunta de cuál o cuáles receptores median las acciones de la angiotensina 1-7) es incierta. Basados en los datos de la literatura varias posibilidades han sido planteadas acerca de la mediación de los efectos de angiotensina 1-7. En la figura 7 se ilustran algunas de los posibles sitios de unión para angiotensina 1-7.

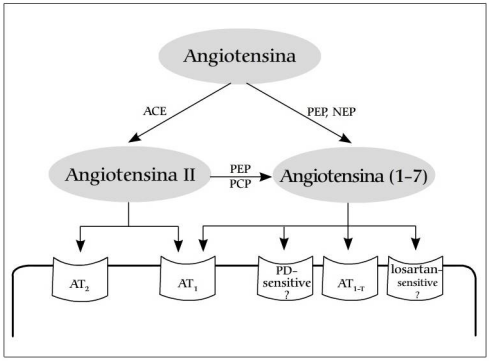


Figura 7. Receptores Involucrados en las acciones de angiotensina II y angiotensina 1-7.

De manera llamativa la acción de angiotensina 1-7 puede ser bloqueada por relativamente dosis bajas de lozartan (bloqueador AT1) a nivel renal. En este sentido específicamente las acciones a nivel renal de la angiotensina 1-7 como el incremento del trasporte de agua y bicarbonato a nivel del túbulo proximal, y el efecto antidiurético son bloqueados o atenuados por dosis bajas de Lozartan confirmando un sitio de unión o receptor lozartan sensible.

Algunas de las acciones de angiotensina 1-7 tales como actividad exitatoria de las neuronas paraventriculares, y la liberación de prostaglandinas de cultivos de células endoteliales y células musculares lisas pueden ser parcial o totalmente bloqueadas por antagonistas AT2 particularmente por PD 1231177 o PD 123319 confirmándose la existencia de un receptor para angiotensina 1-7 por ahora denominado PD sensible (25).

Cuando se usan altas concentraciones de angiotensina 1-7 pueden producirse efectos semejantes a los de angiotensina II a través de la unión a receptores AT1. Al parecer en concentraciones relativamente altas la angiotensina 1-7 se comporta como un antagonista para la angiotensina II para competir por el receptor AT1. Recientes reportes de investigación en humanos sugieren que la unión de angiotensina (1-7) a los receptores AT1 o a sitios de unión semejantes a estos receptores puede ser el factor modulador de la actividad presora del RAS en el hombre (26, 27).

www.medilibros.com

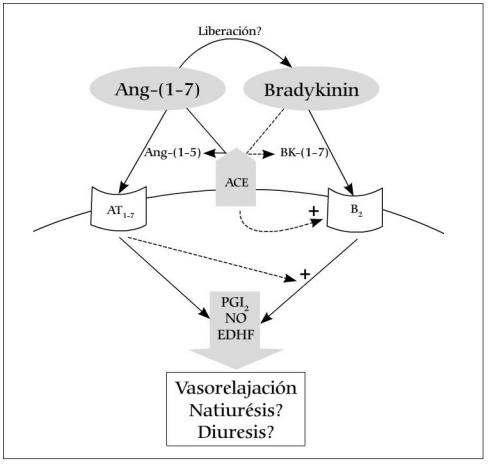


Figura 8. Representación esquemática de las interacciones entre angiotensina (1-7) Bradiquininas (BK) y Enzima convertidora de angiotensina (ACE).

Deddish y colaboradores han mostrado que la angiotensina 1-7 es tanto sustrato como inhibidor de la ACE humana (28, 29). La evidencia disponible a la fecha sugiere la existencia de un receptor selectivo que se puede unir a la angiotensina 1-7. Al unirse a su receptor permite la liberación de prostanoides, oxido nítrico y posiblemente factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF).Varios estudios han mostrado que los efectos renales son dependientes de la vía de los prostanoides mientras que en los vasos sanguíneos hay evidencia de que eicosanoides y oxido nítrico están involucrados.

INTERACCIÓN ENTRE ANGIOTENSINA 1-7 Y BRADIQUININAS (BK)

En 1995, Paula y colaboradores descubrieron que en bolo intravenoso o en administración intraarterial, angiotensina 1-7 potencia el efecto hipotensor de las bradiquininas (BK). (Figura 8) La bradiquinina es un vasodilatador renal que aumenta su flujo plasmático, e incrementa la vasodilatación de la arteriola aferente. Esta observación ha sido confirmada en varios estudios usando preparaciones in vivo o en vitro. El mecanismo de potenciación es complejo e involucra la unión con su receptor ACE y liberación de óxido nítrico y/o prostaglandinas (30).

En resumen muchos efectos de la mediación de la angiotensina 1-7 y sus acciones biológicas aun están pendientes por precisar. Por ejemplo, el bloqueo de algunos de los efectos de la angiotensina 1-7 por compuestos reconocidos como antagonistas clásicos de la angiotensina II,AT1 y AT2; en este contexto, la posibilidad de un mecanismo cruzado entre los receptores de angiotensina II y angiotensina 1-7 y/o de sus vías debe ser considerado en estudios futuros.

REGULACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR (TFG) Y DEL FLUJO PLASMÁTICO RENAL (FPR)

La regulación de la hemodinámica renal se alcanza fundamentalmente mediante cambios en la resistencia arteriolar los cuales pueden afectar tanto FPR y la TFG (por la alteración de la presión hidráulica del capilar glomerular y del FPR).

Los capilares glomerulares están especialmente colocados entre las dos arteriolas. (Figura 9). Por consiguiente, la presión hidráulica capilar (Pgc) está determinada por tres factores: la presión aórtica, la resistencia en la arteriola aferente y la resistencia en la arteriola eferente. La capacidad de reducir las resistencias arteriolares permite la rápida regulación de la TFG a través de cambios en la Pcg. La constricción de la arteriola aferente reduce al igual la Pcg como la TFG ya que se transmite menos presión sistémica al glomérulo. La dilatación de la arteriola aferente aumenta estos dos parámetros. La constricción de la arteriola eferente retrasa el movimiento del fluido desde el glomérulo a la arteriola eferente incrementando al Pcg y la TFG.

En sujetos normales, los cambios en la postura o en la dieta pueden producir alteraciones en la presión de perfusión renal. En este contexto, dos fenómenos intrarrenales íntimamente relacionados la autorregulación y el feedback túbulo-glomerular interactúan para mantener la TFG y el FPR a nivel relativamente constante. En comparación, los estados fisiopatológicos tales como la depleción de volu-

men pueden llevar a la activación de factores neurohumorales sistémicos que pueden invalidar estos efectos intrarrenales.

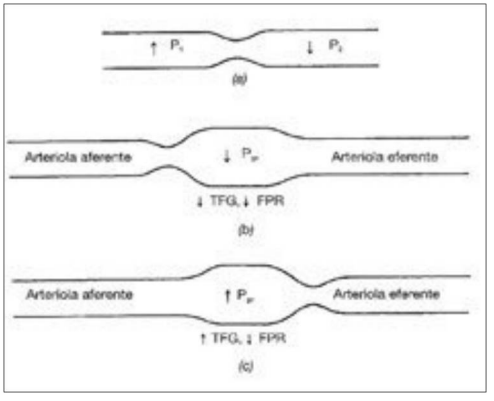


Figura 9. Relación entre la resistencia arteriolar, la TFG y el FPR.

Ya que la presión hidráulica del capilar glomerular (Pcg) es un importante determinante de la TFG cabría esperar que pequeñas variaciones en la presión arterial pudieran inducir grandes cambios en la TFG. No obstante la TFG y el FPR permanecen más o menos constantes para un amplio rango de de presiones arteriales. Este fenómeno se denomina autorregulación. Así, si se eleva la presión sistémica un aumento en el tono arteriolar aferente previene que la elevación en la presión se transmita al glomérulo permitiendo que la Pcg y la TFG permanezcan sin cambios (12).

La capacidad de autorregulación para mantener la hemodinámica renal comienza a debilitarse cuando la presión arterial media cae por debajo de 70 mm de mercurio. En este punto al la TFG y la FPR caen en proporción a la caída de la presión sanguínea y la TFG cesa cuando al presión sistémica cae a los 40 a 50 mm de Hg. El mecanismo que media la autorregulación aún no está totalmente aclarado, eso sí, se sabe que los receptores de distensión miogénicos de la pared de la arteriola aferente tienen una importancia fundamental, no así las arteriolas eferentes posiblemente porque no tienen canales de calcio dependientes de voltaje.

El *feedback* túbulo-glomerular hace referencia a las alteraciones en la TFG que son inducidas por cambios en el flujo tubular. Este fenómeno está mediado por células especializadas en el segmento de la mácula densa en el final de la porción ascendente gruesa del asa de Henle. Estas células perciben cambios en el aporte y la consiguiente reabsorción de cloro. Una elevación en la presión de perfusión renal puede activar el *feedback* túbulo-glomerular como vía para un aumento en la TFG. El consiguiente aumento de aporte de cloro a la mácula densa iniciará una respuesta que está dada por la constricción de la arteriola aferente la cual disminuye la presión hidráulica intraglomerular.

Los mecanismos adicionales que expliquen el *feedback* túbulo-glomerular no son conocidos en su totalidad, y además de estar modulado por angiotensina II, están también influenciados por la liberación local de adenosina.

La adenosina es un nucleótido producto de la hemólisis de la adensosin trifosfatasa (ATP), la cual pude producir constricción de la arteriola aferente y vasodilatación de la eferente. La respuesta al *feedback* túbulo-glomerular se inhibe por los bloqueadores de los receptores de adenosina (31, 32).

Un regulador adicional del *feedback* túbulo-glomerular es el óxido nítrico (ON) (33) el cual está involucrado en la regulación del tono vascular en diferentes órganos. La médula renal es el sitio principal de producción del ON, encontrándose en la mácula densa la mayor concentración. El ON atenúa la respuesta del *feedback* túbulo-glomerular al aumento de aporte de cloruro de sodio, contrarrestando de este modo la constricción de la arteriola aferente secundaria.

En resumen, las respuestas de autorregulación pueden ser alteradas por la vasoconstricción neurohumoral en estados hipovolémicos en un intento de mejorar la perfusión coronaria y cerebral. Son múltiples las respuestas a interrogantes por aclarar, en cuanto a los demás mecanismos neurohumorales determinantes, de la respuesta final adaptativa a los cambios en la perfusión del tejido renal.

La resistencia arteriolar y la hemodinámica renal también pueden desempeñar un papel

importante en pacientes con enfermedad crónica subyacente. Las evidencias clínicas experimentales sugieren que la hipertensión intraglomerular es parcialmente responsable de la progresión de muchos trastornos del estadio final de la insuficiencia renal.

REFERENCIAS

1. Geneser F. Aparato urinario. En Genneser F. Histologia sobre bases molecualres. 3a edición. Editorial Médica Panamericana. Bogotá 2000; 575-579.
2. Keiz N, Elger M, Lemly K. Structure of the glomerlular mesangium: A bioquemichal interpretation. Kidney Internacional 1990; 38(supp 30): 189-200.
3. Rose B, Post T. Circulación renal y tasa de filtración glomerular. En Rose B, Post T. Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. 5 a edición. Editorial Marbán Libros Sl. Madrid 2005; 20-70.
4. Muller J and Barajas I. Electron microscopic and histochemical evidence for a tubular enervation in the renal cortex of the monkey. J ultrastruct Res 1972; 41: 533-549.
5. Marsh DJ, Sosnovseva OV, Chon KH, and Holstein NH. Non linear interactions in renal blood regulation. Am J Physiol Regul Integ Comp Physiol 2005; 288: RI 143-R1159.
6. Di Bona G, Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the Kidney. Am J Physiolo Regular Integr Com Physiol 2005; 289: R633-R641.
7. Kopp UC, Di Bona GF. The neural control of renal function. In the Kidney –physiology and pathophysiology. Edited by Seldin DW and Giebisch G, New York: Williams and Wilkins 2000; 981-1006.
8. Nushiro N, Ito S, Renin release from microdissected superficial, midcortical and juxtamedullary afferent arteriles in rabbits. Kideny Inter 1990; 38: 426.
9. Robson AS, Campagnole M, Andrade .Invited Review S. Angiotensine 1-7: an Update. Regulatory Peptides 2000; 91: 45-62.
10. DiBona G, Sawin L. Effect of endogenous angiotensin II on the frequency response of the renal vasculature. Am J Physiol Renal Physiol 2004; 287: F1171-F1178.
11. Denton KM, Fennesy PA, Alcorn D. Morphometric analysis of the actions of Angiotensina II on renal arterioles anad glomeruli. Am J Physiol 1992; 262: F367.
12. Kon V, Ichikawa I. Glomerular circulation and function en Avner DE, Harmon EW, Niaudet P. Pediatric Nephrology. 5a Ed. Lippincott Williams Wilkins. Philadelphia 2004; 25-44.
13. García D. Sistema renina angiotensina aldosterona e hypertension arterial en López C, Altahona H. Perspectivas en Nefrología .1 edición. Exlibris editores SA. Bogotá 2000; 39-51.
14. De Gasparo M, Bullock G. The AT1 and At2 Angiotensin Receptors. In Oparil and Weber edit. Hipertensión. A companion to Brenner and Rector´s the Kidney. Philadelphia WB Saunders 2000; 100.
15. Dzau VJ. Molecular and physiological aspects of tissue renin-angiotensin system: emphasis on cardiovascular control. J Hypertensi 1988: 6(supplement 3): S7-S12.
16. Griendlin KK, Lassegue B. Angiotensin receptors and their therapeutic implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1996; 36: 281-306.
17. Ferrario CM, Chapell MC. Novel angiotensi peptides regulate blood pressure, endothelial function and natriuresis. J Am Society Nephrol 1998; 9: 1716-22.
18. Schiavone MT, Santos RAS. Release of vasopressin from the rat hypothalamo-neurohypophysial system by angiotensin 1-7 heptapeptide. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 4095-8.
19. Tallant EA, Diz DI Ferrario CM. Antiproliferative actions of angiotensina 1-7 in vascular smooth muscle. Hypertension 1999; 34 (2): 950-7.
20. Chapell MC, Iyer SN, Diz DI. Antihypertensive effects of angiotensina 1-7 in the kidney. Braz J Med Biol Res 1998; 31: 1205-12.
21. Moriguchi A, Tallant EA, Matsumura K. Opposing actions of angiotensina 1-7 and angiotensina II in the brain of transgenic hypertensive rats. Hypertension 1995; 25: 1260-5.
22. Freeman EJ, Chisolm GM, Ferrario CM. Angiotensin 1-7 inhibits vascular smooth muscle cell growth. Hypertension 1996; 28(1): 104-8.
23. Machado RDP, Santos RAS, Andrade SP. Opposing actions of angiotensins on angiogenesis. Life Sci 1999; 29: 394-400.
24. Inagami T. Molecular biology and signaling of angiotensin receptors: an overview. J am Soc Nrephrolo 1999; 10: S2-7.
25. Carey RM, Wang Z-Q, Siragy HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. Hypertension 2000; (2): 115-63.
26. Roks AJ, Van Geel PP, Pinto YM. Angitensin 1-7 is a modulator of the human renin angiotensin system. Hypertension 1999; 34 (2): 296-301.
27. Ueda S, Masumori M, Ashino K, Nagahara T, Gotoh E. Angitensin 1-7 attenuates vasoconstriction evoked by angiotensin II but not by noradrenaline in man. Hypertension 2000; 35: 998-1001.
28. Deddish PA, Marcic B Jackman HL, Wang HZ. N domain specific substrate and C –domain inhibition of angiotensinconvering enzyme: angiotensin 1-7 and Keto –ACE. Hypertension 1998; 31: 912-7.
29. Hilchey SD, Caroline P, Bell Q CP. Association between the natriuretic action of angiotensin 1-7 and selective stimulation of renal prostaglandin I2 release. Hypertension 1995; 25: 1238-1244.
30. Paula RD, Lima CV, Khosla MC, Santos RAS. Angiotensin 1-7 potentates the hypotensive effects of bradykinin in conscious rats. Hypertension 1995; 26(2): 1154-6.
31. Silva E. Fisiología renal en Vélez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J. Nefrología. 4a edición. Corporación para investigaciones biológicas. Medellín 2003; 21-68.
32. Spielman W, Arend JS. Adenosine receptors and signaling in the kidney. Hypertension 1991; 17: 117.
33. Persson P. Nitric Oxide in the Kidney. Am J Physiol Reg Integ Comp Physiol 2002; 283: R1005-R1007.

www.medilib.com

El túbulo renal como regulador

2

Natalia Mejía Gaviria, MD

INTRODUCCIÓN

El túbulo renal es el responsable de la regulación precisa de los líquidos corporales así como del balance electrolítico y ácido-base. Para llevar a cabo la sofisticada tarea de formar orina y de esta manera mantener la homeostasis de agua y electrolitos, se requiere de tres procesos básicos:

- Ultrafiltración del plasma a través del glomérulo
- Reabsorción de agua y solutos del ultrafiltrado
- Secreción de ciertos solutos hacia el líquido tubular.

Estos dos últimos son llevados a cabo por el túbulo renal mediante mecanismos activos y pasivos, gracias a transportadores y canales especializados que se encuentran en las células epiteliales de la superficie tubular. La reabsorción tubular representa la función primordial de la nefrona pues permite la retención de agua, sodio, cloruro y otros aniones así como de solutos orgánicos indispensables para mantener el volumen, el pH y la osmolaridad del líquido extracelular. Por esta razón, a pesar de que un adulto promedio filtra 180 litros de plasma al día, sólo se eliminan en la orina aproximadamente 2 litros de agua lo que representa una reabsorción del 99% del agua filtrada (1). La secreción tubular permite la excreción de varios productos del metabolismo como ácidos y bases orgánicas y la eliminación de sustancias exógenas como medicamentos. La disfunción tubular, ya sea congénita o adquirida, puede ocasionar alteraciones importantes en el balance hidroelectrolítico que a menudo se manifiestan clínicamente con síntomas poco específicos como falla en medro, hiporexia, vómito y polidipsia (2, 3).

FISIOLOGÍA GENERAL

El túbulo renal consta de 12 segmentos, cada uno con características morfológicas y funcionales diferentes. Las propiedades de reabsorción y secreción de cada uno de los segmentos están condicionadas a la composición y el volumen del líquido del capilar peritubular y tubular luminal que rodea la célula tubular (4). El paso de los solutos a través del epitelio tubular puede llevarse a cabo por dos rutas:

- La *paracelular* que consta de un solo paso a través de las uniones apretadas o claudinas que separan las células entre sí, y
- La *transcelular* que involucra dos pasos; el primero desde el lumen tubular a través de la membrana apical celular y el segundo desde el interior de la célula hacia el intersticio a través de la membrana basolateral celular; en el caso de la reabsorción y para la secreción ocurre el movimiento contrario, desde el intersticio hacia el lumen tubular (1).

Para estas rutas existen varios mecanismos de transporte (ver tabla 1):

- **Difusión:** Es el movimiento pasivo y al azar de las moléculas en una solución a través de una membrana permeable, facilitado por un gradiente de concentración o electroquímico, especialmente eficaz para aquellas que tienen afinidad por los lípidos. La mayoría de las sustancias que utilizan la ruta paracelular lo hacen mediante este mecanismo.
- **Difusión facilitada:** Las sustancias que no son afines a los lípidos requieren de mecanismos facilitadores específicos para atravesar

www.medilibros.com

la membrana. Estos facilitadores son básicamente proteínas de membrana que se clasifican en ***canales*** y ***transportadores***. Los canales son pequeños poros que permiten la difusión pasiva de agua o solutos a través de ellos. La cantidad de agua o solutos que pasa a través de los canales puede ser regulada mediante el cierre o apertura del poro del canal. Los transportadores, como los canales, son proteínas de membrana que permiten el flujo transmembrana de sustancias impermeables a los lípidos pero a diferencia de éstos, son mucho más selectivos y específicos (por lo general transportan una sustancia a la vez) y por lo tanto más lentos, debido a la fuerte unión entre el transportador y la sustancia transportada. Los transportadores pueden ser clasificados a su vez en: *unitransportadores* que permiten el paso de una sustancia específica, *cotransportadores* los cuales mueven dos o más solutos en una sola dirección y *contratransportadores* que mueven dos o más solutos en direcciones opuestas. Todos los movimientos que utilizan transportadores son activos, es decir que usan energía para tal fin. Según el tipo de energía que se utilice, los mecanismos transportadores también pueden ser clasificados en: ***primarios*** si utilizan la hidrólisis de la adenosina trifosfato ATP como fuente de energía, entre los que se incluyen la Na^+K^+ATPasa, H^+ATPasa, Ca^{2++}ATPasa; ***secundarios*** si el transporte de sodio va acoplado al transporte de otro soluto como el intercambio Na^+H^+ y ***terciarios*** si el soluto está acoplado a un transporte de tipo secundario como el intercambio de aniones orgánicos que va unido al intercambio de cetoglutarato (1, 4, 5).

- **Endocitosis mediada por receptores y trancitosis:** Es el proceso donde la molécula, usualmente proteica, que va a ser transportada es invaginada por una porción de la membrana plasmática y dentro del interior de la célula es degradada en aminoácidos que posteriormente son transportados a través de la membrana basolateral hacia el torrente sanguíneo. Este proceso utiliza energía en forma de ATP y por lo tanto corresponde a una forma de transporte activo primario (1).

Tabla 1. Mecanismos de transporte de solutos.

Difusión		Movimiento pasivo a favor de gradiente
Difusión facilitada	Canales	Difusión pasiva de agua o solutos
	Transportadores	Unitransportadores: Paso de una sustancia específica.
		Cotransportadores: Paso de dos o más sustancias en una sola dirección.
		Contratransportadores: Paso de dos o más sustancias en direcciones opuestas.
Endocitosis		Siempre requieren de energía

Una vez mencionados los mecanismos de transporte tubular se describen a continuación los procesos específicos de cada una de las sustancias en cada uno de los segmentos tubulares.

MANEJO TUBULAR DEL AGUA

www.medilibros.com

Los riñones son responsables de regular el balance corporal de agua y bajo la mayoría de condiciones, es su ruta principal de eliminación. Esta excreción está finamente regulada de manera que el agua ingerida sea casi similar a la excretada. Cuando la ingesta de agua es pobre o existen pérdidas extrarrenales aumentadas (ej. diarrea) los riñones conservan agua mediante la producción de orina hiperosmótica respecto al plasma, por el contrario, si existe un balance hídrico muy positivo, los riñones producen gran cantidad de orina hipoosmótica. Por esta razón, la osmolalidad urinaria puede variar de 50 a 1400 mOsm/Kg según las condiciones de hidratación de un individuo. La suma de urea, sulfatos, fosfatos y otros productos de desecho es aproximadamente de 600 mOsm/día por lo tanto la cantidad mínima de agua requerida para diluirlos y excretarlos es de 0,43L/día a lo cual se denomina *agua renal obligatoria*. Para lograr esta variación, los riñones controlan la excreción de agua de forma independiente al control de la excreción de solutos, proceso que es llevado a cabo fundamentalmente en la porción ascendente del asa de Henle (1, 3, 6).

El manejo tubular del agua está influenciado por dos mecanismos:

- **Hormona antidiurética HAD:** Se une a receptores específicos en el túbulo colector o acuaporinas, aumentando la permeabilidad tubular al agua, resultando en su absorción neta.
- **Sed:** Los cambios en la osmolalidad plasmática y el volumen intravascular tienen influencia directa sobre la percepción de sed. Un aumento de tan solo un 2% en la osmolalidad plasmática genera la sensación de querer tomar agua.

El agua es libremente filtrada a través del glomérulo. En el **túbulo proximal** el movimiento de agua desde el líquido tubular al capilar peritubular ocurre como consecuencia pasiva del mecanismo de reabsorción activo de cloruro de sodio. Por lo tanto, esta absorción está determinada por la permeabilidad transepitelial y por la suma de las presiones hidráulica y osmótica transepiteliales (6). La absorción ocurre tanto por vía transcelular como paracelular. El túbulo proximal es altamente permeable al agua y en condiciones normales reabsorbe un 65% del agua filtrada. En la porción inicial del túbulo proximal, la concentración de solutos del líquido intraluminal es casi igual a la del plasma; a medida que se van reabsorbiendo solutos por mecanismos activos, la cantidad de agua en el lumen tubular va aumentando generando un gradiente a favor de la reabsorción pasiva de ésta a final del túbulo proximal. Al terminar este proceso la reabsorción de agua y sodio ocurre en proporciones similares por lo cual se denomina reabsorción isoosmótica de volumen. En el **asa de Henle** la reabsorción de agua es de tan solo 10%, pues ocurre una separación entre la reabsorción de sodio y cloruro y la de agua. En la porción descendente del asa de Henle hay una gran permeabilidad al agua mientras que la porción ascendente es prácticamente impermeable a ésta. Al abandonar el asa de Henle, el líquido tubular es hipoosmótico respecto al plasma con una osmolalidad menor de 150 mOsm/Kg (3). En el **túbulo contorneado distal**, la permeabilidad al agua es baja y su volumen permanece casi constante mientras que se sigue reabsorbiendo sodio y cloro generando un fluido aún más hipoosmótico. Por este mecanismo, la porción ascendente del asa de Henle y el túbulo contorneado distal actúan como segmentos diluyentes. El **túbulo colector** puede reabsorber una cantidad variable de agua (entre 8 al 17% del agua total filtrada) dependiendo primordialmente de la concentración plasmática de HAD. El segmento colector de la nefrona tiene una porción en la corteza renal y otra en la médula. Esta división es importante pues la primera porción es especialmente sensible al efecto antidiurético mientras que la médula es altamente permeable al agua aun en ausencia de HAD. La acción de la HAD en este segmento determina la osmolalidad urinaria; si hay bajos niveles plasmáticos de HAD, la porción cortical del túbulo colector no reabsorberá agua y se emitirá orina de muy baja osmolalidad respecto al plasma (150 mOsm/kg) a lo cual se denomina *diuresis acuosa*. Si, por el contrario, existen altos niveles de HAD, el túbulo colector contrarrestará la acción diluyente del asa de Henle y el túbulo distal, reabsorbiendo cantidades iguales de sodio, cloruro y agua lo cual dará como resultado una orina isoosmótica con el plasma (1, 3). (Ver tabla 2).

www.medilibros.com

Tabla 2. Transporte de agua a través del túbulo.

Segmento tubular	% de agua reabsorbida	Mecanismo de reabsorción	Hormona reguladora
Proximal	65	Pasivo	Ninguna
Asa de Henle	10	Pasivo	Ninguna
Distal	0	No hay reabsorción	Ninguna
Distal y colector	Entre 8 a 17	Pasivo	HAD, Péptido atrial natriurético (PAN)

MANEJO TUBULAR DE SODIO Y CLORURO

El cloruro de sodio al igual que el agua se filtra libremente a través del glomérulo y su reabsorción tubular final es del 99%. Esta reabsorción ocurre en su mayoría gracias a la energía proveniente de la ATP mediante la activación

de la bomba Na^+K^+ATPasa en la membrana basolateral, y está influenciada por el control fisiológico de mecanismos neurales, hormonales y paracrinos. La reabsorción de cloruro es dependiente de la de sodio y sus rutas principales son la absorción paracelular y los contratransportadores Na-H y Cl-base (1).

En el **túbulo proximal** se reabsorben el 67% del sodio y del cloruro filtrados. En la primera porción de éste, el sodio se reabsorbe junto con bicarbonato y otras moléculas orgánicas como glucosa, aminoácidos, fosfato y lactato, mientras que en la segunda porción del túbulo proximal el sodio se reabsorbe unido al cloruro. Esta diferencia se debe a que existen distintos mecanismos de transporte en los diferentes segmentos y a la composición variable del líquido intraluminal. En el segmento inicial del túbulo proximal la entrada de sodio a la célula ocurre en unión a protones (H^+) o a solutos orgánicos mediante mecanismos activos de cotransportadores (Na^+-glucosa, Na^+– lactato, Na^+-aminoácidos) y contratransportadores (Na^+-H^+) y este último genera la reabsorción activa de bicarbonato. Posteriormente el sodio ingresa al torrente sanguíneo a través de la membrana basolateral gracias a la bomba Na^+K^+ATPasa. Respecto al cloruro, el agua es reabsorbida en la porción inicial del túbulo proximal creando mayor concentración intraluminal de éste al final del segmento, facilitando su entrada por vía paracelular mediante difusión pasiva al ingresar en la segunda porción. Paralelo a este mecanismo de difusión pasiva, en la segunda porción del túbulo proximal el cloruro también es reabsorbido unido al sodio por vía transcelular, por acción de los contratransportadores Na^+- H^+ y Cl^- -base lo cual resulta en una absorción activa de cloruro de sodio. Una vez dentro de la célula, el cloruro ingresa al líquido intravascular mediante el transportador KCl de la membrana basolateral (3, 6).

En el **asa de Henle** la reabsorción de cloruro y sodio es de aproximadamente 25%, y ocurre casi exclusivamente en la porción ascendente. Como se explicó anteriormente, el asa de Henle tiene la capacidad de reabsorber más solutos que agua debido a que la rama ascendente es impermeable a ésta. Esto genera una disociación entre la reabsorción de agua y solutos, contrario a lo que sucede en el túbulo proximal donde la cantidad de agua y cloruro de sodio reabsorbidos es comparable. Por esta razón, la orina que ingresa al túbulo colector proveniente del asa de Henle es hipoosmótica respecto al plasma. Los mecanismos de reabsorción de cloruro y sodio en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle son activos (50%) mientras que los de la porción fina son pasivos (50%). En la porción descendente del asa, la reabsorción de agua genera un aumento intraluminal de solutos creando un gradiente para la reabsorción pasiva de sodio por vía paracelular en los inicios de la rama ascendente. Más adelante, en la porción gruesa de la rama ascendente los mecanismos activos de reabsorción se hacen predominantes, generando entrada de sodio y cloruro por acción del cotransportador Na-K-2Cl y del contratransportador Na^+- H^+. El **túbulo contorneado distal** reabsorbe aproximadamente un 7% del cloruro de sodio filtrado. En el segmento inicial del túbulo distal ingresa sodio y cloruro a la célula por la acción del cotransportador Na^+- Cl^- y el segmento final lo hace de manera similar al **túbulo colector**. En estas porciones existen dos tipos de células: las *células principales* que reabsorben Na^+ y agua y secretan K^+ y las *células intercaladas* que secretan H^+ o HCO_3^- según el balance ácido-base pero que también reabsorben cloruro de manera activa. El cloruro también es reabsorbido por vía paracelular gracias al voltaje transepitelial negativo luminal. La reabsorción de sodio por parte de las células principales está condicionada por la acción de la bomba Na^+K^+ATPasa de la membrana basolateral ya que esta enzima mantiene una concentración intracelular de sodio baja creando un gradiente favorable para la entrada de éste desde el lumen hacia la célula a través de difusión (1, 3).

Finalmente el control de la excreción de sodio y cloruro está determinado por mecanismos hormonales como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, los nervios simpáticos renales, el péptido atrial natriurético, y la presión natriurética (ver tabla 3).

www.medilibros.com

Tabla 3. Transporte de NaCl a través del túbulo.

Segmento	% de NaCl reabsorbido	Mecanismo de entrada en membrana apical	Hormonas reguladoras
Proximal	67	Intercambio Na^+ - H^+ Na^+ - cotransporte con aminoácidos y solutos orgánicos, intercambio Na^+/ H^+Cl^-/anión Paracelular	Angiotensina II Norepinefrina Epinefrina Dopamina
Asa de Henle	25	Cotransportador $1Na^+$- $1K^+$- 2Cl-	Aldosterona
Distal	4	Cotransportador Na^+- Cl-	Aldosterona
Distal y colector	3	Canales Na^+	Aldosterona PAN

(Tomado de Koeppen B. Renal Physiology. Mosby 1997; 62).

MANEJO TUBULAR DEL POTASIO

La excreción de potasio ocurre prioritariamente en el riñón. La mayor parte del potasio de la dieta se excreta por vía renal (90-95%) en un proceso lento que puede tardar de 6 a 12 horas (3, 7, 8). Es filtrado libremente a través de la membrana basal glomerular debido a que no está unido a proteínas plasmáticas y a medida que pasa por el túbulo es reabsorbido hasta que finalmente se excreta un 15% del potasio filtrado. En condiciones fisiológicas, el 60-80% del potasio se reabsorbe a nivel de **túbulo contorneado proximal** mediante difusión paracelular pasiva gracias al gradiente de concentración creado por la reabsorción de agua. En la porción ascendente del **asa de Henle**, el potasio ingresa a la célula con el co-transportador Na-K-2Cl aportando un 10-20% de la reabsorción tubular total y bajo la influencia directa de la bomba Na^+K^+ATPasa y otro pequeño porcentaje ocurre por difusión paracelular. En los restantes segmentos tubulares, el **túbulo contorneado distal** y el **túbulo colector**, la reabsorción o secreción del ión está influenciada por el nivel de potasio sérico, por esta razón, estos dos segmentos determinan la rata de excreción de potasio (1). Bajo una dieta pobre en potasio los segmentos distales reabsorben el ión disminuyendo su excreción a un 5%, por el contrario cuando la dieta es rica en potasio, la secreción tubular excede la reabsorción y se excreta más potasio. La hiperkalemia estimula la secreción tubular de potasio en pocos minutos, mediante la activación de la bomba Na^+K^+ATPasa, la cual genera la entrada de potasio desde el espacio extracelular hacia la célula tubular a través de la membrana basolateral. El incremento en el potasio intracelular induce la salida de éste a través de la membrana apical hacia la luz tubular. La hiperkalemia también aumenta el flujo de liquido tubular mediante la inhibición de la reabsorción de sodio y agua, lo cual estimula la secreción tubular de potasio en el túbulo distal y túbulo colector. Por el contrario, la hipokalemia disminuye la secreción de potasio por mecanismos opuestos a los descritos, inhibiendo la bomba Na^+K^+ATPasa. Además del nivel de potasio sérico otros factores afectan la secreción tubular de potasio como la aldosterona, la hormona antidiurética, el flujo de líquido tubular y el desequilibrio ácido-base (3). (Ver tabla 4).

www.medilibros.com

Tabla 4. Transporte de potasio a través del túbulo.

Segmento	Dieta normal o rica en K	Depleción de K
Proximal	Reabsorción 60-80%	Reabsorción 55%
Asa de Henle ascendente	Reabsorción 5-25%	Reabsorción 30%
Distal	Secreción	Reabsorción
Colector, células principales	Secreción (>15%)	Secreción
Colector porción cortical	Reabsorción 10%	Reabsorción 10%
Colector porción medular	Reabsorción 5%	Reabsorción 5%

(Tomado de Eaton D, Pooler J. Vander´s Renal Physiology. Lange Medical Book, McGraw-Hill, 2004; 137)

MANEJO TUBULAR DE HIDROGENIONES

Para mantener el equilibrio ácido-base, los riñones deben excretar una cantidad neta de ácidos equivalente producción extrarrenal neta de ácidos no volátiles (3, 6). El proceso de aci-

dificación de la orina mantiene este equilibrio gracias a dos mecanismos básicos:

- Reabsorción de HCO_3 filtrado
- Excreción de amonio y ácidos titulables.

Estas acciones se llevan a cabo primordialmente en el **segmento proximal** y en el **túbulo colector**. El glomérulo y el asa de Henle también forman parte de este proceso pues los cambios en la tasa de filtración glomerular afectan la capacidad de acidificación alterando la cantidad de bicarbonato filtrado. El asa de Henle, por su parte, provee de amonio al túbulo colector.

Reabsorción de HCO_3 filtrado

Aproximadamente el 80% del bicarbonato filtrado se reabsorbe en el **túbulo contorneado proximal** disminuyendo el pH del ultrafiltrado glomerular de 7,25 a 6,7 y la concentración de HCO_3 de 24 mEq/L a 8 mEq/L. Los procesos involucrados incluyen la reabsorción activa de bicarbonato pero no directamente sino a través de la secreción de hidrogeniones y son similares en todos los segmentos tubulares aunque la diferencia radica en el tipo de transportador utilizado en cada segmento.

El *primer paso* ocurre en el interior de la célula tubular, en donde a partir de una molécula de agua y de CO_2 se generan una molécula de ión hidrógeno y una de bicarbonato gracias a la acción de la anhidrasa carbónica.

$$CO_2 + H_2O = HCO_3^- + H^+$$

El hidrogenión es secretado activamente a la luz tubular mientras que una molécula de HCO_3 es generada dentro de la célula y de allí es transportada a través de la membrana basolateral hacia el líquido intersticial y al capilar peritubular. Por cada hidrogenión secretado a la luz tubular hay una molécula de HCO_3 que ingresa al torrente sanguíneo.

Para el movimiento de iones a través de la membrana apical existen varios transportadores:

- **Contratransportador Na^+-H^+:** Intercambia sodio por hidrogeniones y es particularmente activo en el túbulo proximal.
- **H^+-ATPasa:** Secreta activamente hidrogeniones y es el mecanismo predominante en los segmentos distales.
- **H^+-K^+-ATPasa:** Promueve la salida activa de hidrogeniones a la luz tubular y la entrada de potasio a la célula, lo cual ocurre por la acción de las células tipo A intercaladas presentes en el túbulo colector.

Para el movimiento de bicarbonato a través de la membrana basolateral existen los siguientes transportadores dependiendo del segmento tubular:

- Contratransportador Cl-HCO_3
- Cotransportadores Na-HCO_3

En ambos casos el movimiento de HCO_3 es pasivo a favor del gradiente electroquímico.

El *segundo paso* ocurre en la luz tubular en donde el hidrogenión secretado se une con un bicarbonato filtrado para producir agua y CO_2. Este CO_2 pasa a la célula y es usado para un nuevo ciclo. El resultado final es que el HCO_3- proveniente del filtrado glomerular desaparece de la luz tubular y es remplazado dentro del torrente sanguíneo por un nuevo HCO_3- generado intracelularmente. De esta manera no hay cambios en la concentración plasmática de bicarbonato a pesar de que el bicarbonato generado no es el mismo que el filtrado. Por su parte, el hidrogenión secretado a la luz tubular no es excretado en la orina pues es incorporado al agua, y por esto no contribuye a la excreción de ácidos sino exclusivamente a la conservación del bicarbonato (1).

En la **rama ascendente del asa de Henle** es reabsorbido otro 10% del HCO_3 filtrado y el resto es incorporado en condiciones normales en el **túbulo contorneado distal** y el **túbulo colector**.

EXCRECIÓN DE HIDROGENIONES UNIDOS A AMORTIGUADORES URINARIOS

En oposición a lo explicado anteriormente, los hidrogeniones que se unen a amortiguadores diferentes al bicarbonato, sí son excretados en la orina contribuyendo a la excreción neta de

www.medilibros.com

ácidos. Los amortiguadores mas importantes son el fosfato ($HPO_4^{=}/H_2PO_4^{-}$) y el amoníaco (NH_3/NH_4^{+}). El fosfato proviene exclusivamente de la dieta y es excretado en la orina como ácido titulable generando la excreción de aproximadamente 20 mEq de H^+ por día. El amoníaco es sintetizado en el riñón gracias al metabolismo de la glutamina. Este último proceso, llevado a cabo por las células del túbulo proximal, genera dos moléculas de NH_4^+ y un anión divalente, a partir de una molécula de glutamina proveniente de la síntesis hepática. El anión divalente da lugar a dos moléculas de HCO_3:

Glutamina < - > $2NH_4^+$ + anión $^{-2}$ < - > 2 HCO_3- + 2 NH4+

El contratransportador Na^+-H^+ es el responsable del intercambio de hidrogeniones por NH_4^+, generando secreción de amoníaco a la luz tubular. Además de esto, el NH_3 puede difundirse pasivamente a través de la membrana apical hacia el lumen en donde es convertido a NH_4^+, el cual es mucho menos difusible y por lo tanto es excretado en la orina. Este mecanismo genera la excreción de aproximadamente 50 mEq de H^+ al día y en condiciones de acidosis puede incrementar esta excreción hasta 5-10 veces mediante el estímulo enzimático de las células del túbulo proximal responsables de su fabricación. Por el contrario, en condiciones de alcalosis la síntesis de NH_4^+ disminuye (3).

El mantenimiento del equilibrio ácido-base por parte del riñón parte de la respuesta a una alteración del pH y PCO_2 plasmáticos creando los ajustes necesarios en la excreción de HCO_3^- y ácidos. Esta respuesta toma varios días, reflejando el tiempo necesario para la síntesis y actividad de las enzimas encargadas de la producción de NH_4^+.

En los casos de *acidosis*, se estimula la secreción de hidrogeniones en la nefrona y el 100% del HCO_3^- filtrado se reabsorbe. Paralelamente, se estimula la producción y excreción de NH_4^+ aumentando la excreción neta de ácidos. Con la *alcalosis*, se inhibe la secreción de hidrogeniones y se disminuyen tanto la excreción neta de ácidos como la reabsorción de bicarbonato.

MANEJO TUBULAR DE CALCIO Y FÓSFORO

A nivel renal, el calcio es manejado por filtración y reabsorción. Aproximadamente un 50% del calcio plasmático se encuentra en forma ionizada, un 45% está unido a proteínas plasmáticas (en su mayoría albúmina) y un 5% está en complejos con unión a diferentes aniones como bicarbonato, citrato, fósforo y sulfato. Solamente la porción ionizada y los complejos (55%) son filtrados libremente a través de la membrana glomerular. Del total del calcio filtrado, un 99% se reabsorbe a lo largo del túbulo: 70% en el túbulo proximal, 20% en el asa de Henle, 9% en el túbulo distal y 1% en el túbulo colector. El 1% del calcio filtrado se excreta por la orina y esta cantidad es similar a la absorción diaria en el tracto gastrointestinal (3, 4).

Los mecanismos implicados en el manejo tubular del calcio difieren según el segmento tubular. En el **túbulo proximal** se observa reabsorción por las vías paracelular y transcelular. El proceso transcelular consta de dos pasos; en el primero hay difusión del calcio a través de la membrana apical a favor del gradiente electroquímico. El segundo paso permite la salida de calcio a través de la membrana basolateral en un proceso activo que involucra la acción de la bomba Ca^{++}ATPasa y un contratransportador $3Na^+$-Ca^{++}. En el **asa de Henle** la reabsorción de calcio está delimitada exclusivamente a la rama ascendente, en donde los mecanismos son similares a los vistos en el túbulo proximal con la diferencia de que la reabsorción paracelular no va ligada al agua, ya que este segmento es impermeable a ésta, sino a la reabsorción de sodio. En el **túbulo distal** la reabsorción de calcio ocurre exclusivamente por la vía transcelular con un mecanismo activo similar al del túbulo proximal. La regulación en la excreción tubular de calcio está mediada por la acción de la hormona paratiroidea (PTH), la calcitonina y el calcitriol. La acción primordial es ejercida por la PTH que estimula la reabsorción a nivel proximal con la disminución de la excreción urinario de calcio. Otros factores como la disminución en el nivel sérico de fosfato, el aumento del volumen intravascular y la acidosis aumentan la excreción de calcio en la orina (3).

El fosfato está unido a proteínas plasmáticas en un 5-10% y por lo tanto un 90-95% se filtra libremente en la membrana glomerular. Aproximadamente un 80% del fosfato filtrado se reabsorbe a nivel del **túbulo proximal** por vía transcelular por la acción del cotransportador $2Na^{+}$-Pi, y atraviesa la membrana basolateral unido a un contratransportador Pi-anión. En el **túbulo distal** se reabsorbe un 10% del fosfato por lo que finalmente se excreta en la orina un equivalente al 10% del total del fosfato filtrado en el glomérulo. Los factores que regulan la excreción de fosfato son la PTH, que estimula la producción de AMP cíclico inhibiendo la reabsorción de fosfato a nivel proximal y aumentando su excreción. Otras condiciones que incrementan la excreción urinaria de fosfato son el aumento en la ingestión de fósforo mediante la activación de transportadores tubulares, la acidosis y la administración de glucocorticoides (1, 3).

MANEJO TUBULAR DE SUSTANCIAS ORGÁNICAS

Entre las sustancias orgánicas más importantes que se filtran a nivel glomerular están la urea, proteínas y péptidos, glucosa, aminoácidos, vitaminas hidrosolubles, lactato, acetoacetato, y -Hidroxibutirato. La mayoría de estas sustancias se reabsorben en el túbulo proximal con procesos de transporte similares el modelo de reabsorción de la **glucosa**. Estas características en común incluyen el transporte activo, con ayuda del cotransportador de sodio, los sistemas de Tm que incluyen un umbral de velocidad de absorción que en circunstancias normales es mucho más alto que la cantidad de soluto filtrado, y por último, la especificidad del transportador aunque algunas sustancias parecidas estructuralmente comparten el mismo. La glucosa es reabsorbida en el túbulo proximal por un transportador dependiente del sodio SGLUT para el paso a través de la membrana apical y por un cotransportador GLUT para el paso a través de la membrana basolateral. El cotransportador SGLUT posee un sistema de umbral Tm y por lo tanto no permite el contraflujo de glucosa de nuevo hacia la luz tubular. En el caso de **proteínas** y **péptidos**, la entrada hacia la célula tubular ocurre mediante endocitosis, proceso que requiere energía y receptores en la membrana celular específicos. Una vez dentro de la célula, la proteína es degradada en aminoácidos gracias a la acción enzimática lisosomal, atravesando la membrana basolateral para entrar a los capilares peritubulares. La **urea** es un producto de degradación de las proteínas que normalmente se elimina para mantener el balance nitrogenado corporal, pero que además ofrece la osmolaridad intersticial renal necesaria para mantener el balance de agua. La urea se filtra libremente en el glomérulo, aproximadamente el 50% se reabsorbe en el túbulo proximal, que después es secretado en el distal y otro 50% se reabsorbe en la porción medular del túbulo colector como parte de un reciclaje (1, 9).

TRASTORNOS TUBULARES Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los pacientes con disfunción tubular, presentan síntomas poco específicos que pueden pasar desapercibidos y por lo tanto requieren de un interrogatorio dirigido y una alta sospecha clínica. Estas alteraciones pueden ser congénitas o adquiridas, así como permanentes o transitorias, según su etiología. Topográficamente pueden presentarse en una región específica del túbulo o comprometerlo en su totalidad. En el caso de las tubulopatías congénitas, los síntomas inician durante los primeros años de vida, manifestados primordialmente con falla en el crecimiento, hiporexia y vómito. Paralelamente pueden cursar con poliuria, polidipsia, enuresis y episodios de deshidratación fácil y recurrente reflejando trastornos en el manejo tubular del agua. Los trastornos electrolíticos son variados y clínicamente se pueden manifestar como hipotonía y estreñimiento en los casos de hipokalemia, raquitismo y osteopenia en los trastornos del fosfato, nefrocalcinosis y urolitiasis en los trastornos del calcio y del equilibrio ácido-base y vómito y diarrea en lo trastornos del cloruro.

www.medilibros.com

Algunas de estas alteraciones congénitas inician desde la vida prenatal y sus manifestaciones incluyen polihidramnios, retardo de crecimiento intrauterino y prematurez (2, 10).

La historia clínica de los pacientes con sospecha de tubulopatía debe incluir un diario de ingesta y eliminación de líquidos, así como un cuidadoso examen físico con datos de peso, talla, velocidad de crecimiento, presión arterial y búsqueda de alteraciones óseas como raquitismo.

El enfoque paraclínico inicial de las alteraciones tubulares se realiza con uroanálisis, para evaluar pH urinario, densidad urinaria, glucosuria, cristaluria y proteinuria. Creatinina, BUN, electrolitos séricos, gases arteriales o venosos, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, calcio urinario y ultrasonido renal. Exámenes complementarios y orientados hacia patologías específicas incluyen hormona paratiroidea, radiografías de huesos largos, detección de aminoácidos en orina, electrolitos urinarios, bicarbonato y CO_2 urinarios, aldosterona y renina plasmática.

Se describen a continuación las tubulopatías más relevantes con su respectivo trastorno electrolítico y ácido-base.

www.medilibros.com

TUBULOPATÍAS PROXIMALES

- ***Glucosuria renal primaria:*** Defecto en la reabsorción tubular de glucosa con excreción urinaria aislada en ausencia de hiperglicemia. En el uroanálisis se observa glucosuria e hipostenuria.
- ***Hiperaminoacidurias:*** Disminución en la reabsorción de aminoácidos por defecto tubular. Puede ser específico para un único aminoácido como en la cistinuria clásica, o comprometer la reabsorción de varios aminoácidos como en la enfermedad de Hartnup. Se encuentra en el uroanálisis algún grado de proteinuria tubular.
- ***Hipouricemia renal:*** Defecto específico en la reabsorción y secreción del ácido úrico.
- ***Síndrome de Fanconi:*** Disfunción generalizada de la función reabsortiva tubular proximal con aumento en la excreción urinaria de cloruro, sodio, fosfato, potasio, bicarbonato aminoácidos y glucosa. Puede ser primario o secundario a enfermedades metabólicas como la cistinosis o la galactosemia. Se asocia a acidosis metabólica hiperclóremica con hiato aniónico normal, hipokalemia, hipofosfatemia y raquitismo.
- ***Acidosis tubular proximal:*** Alteración en la reabsorción proximal de bicarbonato. Puede asociarse al síndrome de Fanconi o manifestarse como defecto tubular único. Cursa con acidosis metabólica hiperclorémica con hiato aniónico normal e hipokalemia (2, 4, 9, 10).

TUBULOPATÍAS DISTALES

- ***Acidosis tubular distal:*** Defecto en la excreción tubular de hidrogeniones. Puede cursar con hipercalciuria, hipocitraturia y se observa pH urinario alto.
- ***Síndrome de Bartter y Gitelman:*** Alteración en la reabsorción distal de cloruro, sodio y potasio. Cursa con alcalosis metabólica, hipocloremia e hipokalemia. En el caso del síndrome de Gitelman existe también hipomagnesemia. Los niveles de aldosterona y renina están elevados pero la presión arterial es normal.
- ***Acidosis tubular hiperkalémica:*** Es la forma más común de acidosis tubular y ocurre por déficit o falta de respuesta a la aldosterona. Cursa con hiperkalemia y acidosis metabólica hiperclóremica.
- ***Diabetes insípida nefrogénica:*** El riñón carece de respuesta a la hormona antidiurética manifestándose con defecto en la concentración urinaria. La densidad urinaria es baja aun en condiciones de deshidratación (2, 4, 9-11).

REFERENCIAS

1. Eaton D, Pooler J. Vander´s Renal Physiology. Lange Medical Book, McGraw-Hill 2004; 16-191.
2. Van Hoff W. Renal tubular disorders. En: Webb N, Postlethwaite R (ed). Clinical Paediatric Disorders. Oxford University Press 2003; 5: 103- 112.
3. Koeppen B. Renal Physiology. Mosby, 1997; 53-119.
4. Jones D. Chesney R. Tubular Function. En: Avner E, Harmon W, Niaudet P (ed). Pediatric Nephrology. Lippincot Williams & Wilkins 2005; 3: 45-72.

5. Rose B, Post T. Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. Harvard Medical School, McGraw-Hill 2002; 3-21.
6. Alpern R, Rector F. Renal Acidification Mechanisms. En: Brenner B. (ed) The Kidney. WB Saunders 1996; 10: 408-471.
7. Velásquez Jones L. Alteraciones hidroelectrolíticas en pediatría. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México 1991; 22-27.
8. Velásquez H, Wright F. Tubular Potassium Transport. En: Schrier R. (ed.) Diseases of the Kidney and Urinary Tract. Lippincot Williams & Wilkins 2001; 177-201.
9. Rodríguez- Soriano J, Vallo-Boado A. Función renal y su estudio. En: Gordillo G, Exeni R, De La Cruz J (ed). Nefrología Pediátrica. Elsevier Science 2003; 27-63.
10. Valencia A, Restrepo C. Tubulopatías. En: Restrepo C, Velasco C, López P, Agudelo G, Alarcón J (ed). Pediatría. Universidad del Valle 2005; 427-435.
11. Rodríguez-Soriano J. Tubular Disorders of Electrolyte Regulation. En: Avner E, Harmon W, Niaudet P (ed). Pediatric Nephrology. Lippincot Williams & Wilkins 2005; 38: 729-756.

Bases físico-químicas de los trastornos hidroelectrolíticos

3

Zilac Espitaletta V, MD; Ricardo Gastelbondo A, MD; Idaly Parra, MD

GENERALIDADES

En la filosofía de la antigua Grecia, la palabra "átomo" se empleaba para referirse a la parte de materia más pequeña que podía concebirse. Esa "partícula fundamental", por emplear el término moderno para ese concepto, se consideraba indestructible. De hecho, átomo significa en griego (a= sin, toma= división).

El átomo se define como la unidad más pequeña de la materia, sin carga eléctrica, que puede existir como elemento y que puede tomar parte en una reacción química.

Con la llegada de la ciencia experimental en los siglos XVI y XVII, los avances en la teoría atómica se hicieron más rápidos. Dalton mostró que los átomos se unían entre sí en proporciones definidas. Las investigaciones demostraron que los átomos suelen formar grupos llamados moléculas. Cada molécula de agua, por ejemplo, está formada por un único átomo de oxígeno y dos átomos de hidrógeno (H) unidos por una fuerza eléctrica denominada enlace químico, por lo que el agua se simboliza como HOH o H_2O (1).

Las propiedades químicas de los elementos son muy distintas entre sí; sus átomos se combinan de formas muy variadas para formar numerosísimos compuestos químicos diferentes. Algunos elementos, como los gases nobles helio y argón, son inertes; es decir, no reaccionan con otros elementos salvo en condiciones especiales. Al contrario que el oxígeno, cuyas moléculas son diatómicas (formadas por dos átomos), el helio y otros gases inertes son elementos monoatómicos, con un único átomo por molécula.

MOLARIDAD Y PESO ATÓMICO

Si se expresa el peso molecular (o atómico) en gramos de cualquier sustancia tenemos la molécula gramo denominada también *mol* o *mola*, siendo el *milimol* (mmol) el peso molecular (o atómico) expresado en miligramos; para fines clínicos es recomendable expresarlo en milimoles por las reducidas cantidades que se encuentran en la sangre.

Es importante ser conscientes de las distintas formas en las que se pueden medir las concentraciones de solutos: en miligramos por decilitro (mg/dl), milimoles por litro (mmol/L), miliequivalentes por litro (mEq/L) o miliosmoles por litro o por kilo.

El *mol* puede utilizarse para todas las sustancias sin tener en cuenta si son orgánicas o inorgánicas, si están ionizadas o no lo están (2).

El concepto de molaridad es importante ya que, según la ley de Avogadro, 1 mol de cualquier sustancia no disociable contiene el mismo número de partículas ($6{,}02 \times 10^{23}$). Esta ley afirma que dos volúmenes iguales de gases diferentes contienen el mismo número de moléculas si sus condiciones de temperatura y presión son las mismas. Si se dan esas condiciones, dos botellas idénticas, una llena de oxígeno y otra de helio, contendrán exactamente el mismo número de moléculas. Sin embargo, el número de átomos de oxígeno será dos veces mayor puesto que el oxígeno es diatómico (2, 3).

Un mmol/L de glucosa en agua y 1 mmol/L de Na^+ en agua poseen una osmolaridad de 1 mosm/L, ya que estas dos soluciones no se disocian en componentes menores y cuentan con $6{,}02 \times 10^{23}$ partículas por litro. Sin embar-

www.medilibros.com

go 1mmol/L de ClNa no tiene una osmolaridad de 1 mosm/l. El ClNa en solución se disocia en Na^+ y Cl^- y entonces, 1 mmol/L de ClNa contiene más de 6,02 x 10^{23} partículas por litro.

El peso atómico es un número asignado que permite la comparación entre los pesos relativos de diferentes elementos. Por definición, a un átomo de oxígeno se le asigna un peso de 16, y los pesos atómicos de otros elementos se determinan con relación a la del oxigeno. El peso molecular de un compuesto deriva de la suma de los pesos atómicos de todos los átomos que constituyen su molécula (3).

Ejemplo: ¿Cuántos moles corresponden a 90 mg de urea, cuya estructura es: $CO(NH_2)2$?

Peso molecular de la urea

14 (Peso atómico del N)	X	2
1 (peso atómico de H)	X	4
12 (Peso atómico del C)	X	1
16 (peso atómico de O)	X	1
TOTAL		60

Por lo tanto un mol de urea es igual es igual a 60 g y en consecuencia 90 g =

= 90 x 10 g
=1,5 x 10 moles
=1,5 1,5 mmoles

Para convertir miligramos por decilitro a milimoles por litro puede utilizarse la siguiente fórmula:

Mmol / L = mg /dl x 10 / Pm

Al multiplicar por 10 se convierten los miligramos por decilitro en miligramos por litro.

Equivalencia

La combinación entre los *cationes* (partículas cargadas positivamente) y *aniones* (partículas cargadas negativamente) se lleva a cabo de acuerdo a su valencia (o carga iónica).

La valencia es el poder de combinación de un ión. La correspondiente al ión hidrógeno es +1, y la de cada uno de los cationes es igual o múltiplo de este valor, es decir, +1,+2,+3, etc. Un equivalente (Eq) de un ión es la cantidad que se combina con o reemplaza a 1 mol de hidrógeno (H^+). Por lo tanto, 1 mol de cualquier anión univalente se combina con la misma cantidad de iones H^+ y es igual a 1 Eq, mientras que 1 mol de un ión multivalente, corresponde al número total de valencias en equivalentes. En el líquido corporal, que es una solución diluida, la mayoría de los iones se encuentra en el rango de miliequivalentes por litro. La relación entre los dos métodos clínicos usuales para describir las concentraciones iónicas es:

[(mg/dl)/peso atómico o molecular] x Valencia x 10 = mEq/L

Ejemplo:

10 mg/dl de Ca^{++} = (10/40) x 2 x 10 = 5 mEq/L

La equivalencia se refiere a los iones y no a las moléculas sin carga, como la glucosa y la urea. Pero se considera que 1 mol de ClNa es igual a "2Eq de CLNa", para indicar que 1 mol de CLNa contiene 1 Eq de Na^+ y 1 Eq de Cl- (3, 4).

Podemos decir que al expresar las concentraciones iónicas en *miliequivalentes* por litro encontramos las siguientes ventajas: destacar el principio de que los iones se combinan *miliequivalente* a *miliequivalente*, no milimol a milimol, ni miligramo a miligramo. Otra de las ventajas es que para mantener la electroneutralidad hay un número igual de miliequivalentes de cationes y aniones en los líquidos corporales. La necesidad de mantener la electroneutralidad es un determinante muy importante para el transporte iónico en el riñón y del movimiento de iones entre las células y el líquido extracelular.

Esta relación obligatoria puede no apreciarse si las concentraciones iónicas se miden en milimoles por litro o en miligramos por decilitro. (Tabla 1).

Se considera que la concentración total de calcio en sangre es de 5 mEq/L. No obstante, una porción sustancial del calcio se une alas proteínas y no se halla ionizada depende de la ligada a las proteínas plasmáticas. Es así que sería correcto expresar la calcemia en mg/dl, con cifras de 10mg/dl que de 5 mEq/L. Como cerca del 50% de calcio plasmático se encuentra

www.medilibros.com

ionizado (no vinculado a las proteínas), el nivel aproximado de calcio es de 2,5mEq/L. El fosfato sérico se presenta en diversas formas iónicas, de modo que no es factible asignarle una valencia exacta. Sin embargo, como alrededor del 80% corresponde a PO_4H, el 20% al PO_4H_2 y el 0% al PO_4---, se estima que la valencia es de –1,8. Por lo tanto, 1 mmol/L de fosfato sérico (sólo se mide el inorgánico) significa 1,8 mEq/L (4).

Tabla 1. Concentraciones normales de electrolitos plasmáticos.

Electrolito	mEq/L	mmol/L
Cationes		
Na^+	142,0	142,0
K^+	4,5	4,3
Ca^+	2,5	1,25
Mg^+	1,1	0,55
Total	149,9	148,1
Aniones		
Cl^-	104,0	104,0
HCO_3	24,0	24,0
$H_2PO_4^-$, HPO_4	2,0	1,1
Proteínas	14,0	0,9
Otros	5,9	5,5
Total	149,9	135,5

Las proteínas plasmáticas en general se indican en g% o g/dl. Si se emplea una valencia promedio para estos aniones polivalentes (variables), de –15, 0,9 mmol/L de proteínas es igual a 14 mEq/L.

mEq/L de proteína = 0,9 x 15 = 14 mEq/L

PRESIÓN OSMÓTICA Y OSMOLALIDAD

Se entiende por propiedad coligativa de una solución aquella que depende del número de partículas de solutos presentes en una cantidad específica de solvente y varían en proporción directa a la concentración. Dichas propiedades son: presión de vapor; punto de ebullición, punto crioscópico y presión osmótica a la cual nos vamos a referir de manera especial.

La presión osmótica como unidad de medida determina la distribución del agua entre los diferentes compartimientos de líquidos, especialmente entre los líquidos intracelular y extracelular. La presión osmótica generada por una solución es proporcional al número de partículas por unidad de volumen de disolvente no al tipo, valencia o peso de las partículas.

La unidad de medida de la presión osmótica es el osmol. Un osmol se define como 1 g de peso molecular (1 mol) de cualquier sustancia no disociable (tal como la glucosa) y que contiene 6,02 x 10^{23} partículas. En los líquidos relativamente diluidos del cuerpo se mide como en miliosmoles (una milésima parte de un osmol) por Kg de agua (mosmol/kg) la fórmula siguiente debe utilizarse para convertir mosmol/Kg:

mosmol/ kg = n x mmol/L
mosmol/ kg = n x mg/dl x 10 / Pm
mosmol/kg = n x mEq/L/ valencia

N es el número disociable por molécula. Cuando n = 1, como el Na^+, Cl^-, Ca^{2+}, urea y glucosa, 1 mmol/L generará una presión osmótica potencial de 1 mosmol/Kg. Si un compuesto de disocia en dos o más partículas, 1 mmol/L generará una presión osmótica mayor de 1 mosmol/Kg. En las concentraciones presentes en el cuerpo, por ejemplo, las interacciones iónicas disminuyen el movimiento aleatorio del ClNa, así que actúa como si estuviera disociado sólo el 75%, más que el 100%. Por cada 1 mmol/L de ClNa, habrá 0,75 mmol/L de cada uno de Na^+ y de Cl^- y 0,25mmo/L de ClNa o 1,75 mosmol/Kg (4, 5). (Tabla 2).

Tabla 2. Relación entre moles, equivalentes y osmoles de algunos elementos de interés biológico.

Sustancia	Fórmula	P.A. o P.M (gramos)	Moles	Equivalentes	Osmoles
Sodio	Na^+	23	1	1	1
Cloruro de sodio	NaCl	58,5	1	2	2
Calcio	Ca^{++}	40	1	2	1
Glucosa	$C_6H_{12}O_6$	180	1	0	1
Cloruro de calcio	$CaCl_2$	111	1	4	3

Sólo los solutos que no pueden atravesar la membrana que separa los dos compartimien-

www.medilibros.com

tos generan una presión osmótica eficaz (6). Así un soluto liposoluble como la urea, que puede atravesar la capa lipídica de las membranas celulares, no contribuye a la presión osmótica pero se medirá como parte de la osmolalidad plasmática por la disminución del punto de congelación o de la presión de vapor. Hay entonces una diferencia entre la osmolalidad total y la osmolalidad eficaz de una solución, y esta última está determinada sólo por los solutos osmóticamente activos (Na^+ y K^+ a través de la membrana celular) (4).

Filtración

Es el proceso mediante el cual un líquido es forzado a pasar a través de una membrana mediante una diferencia de presión hidrostática entre sus dos lados.

Los factores que la modifican son:

1. La diferencia de presión hidrostática siendo el filtrado directamente proporcional al aumento de dicha diferencia.
2. El área de la membrana y el diámetro de los poros, de tal manera que a mayor área y mayor diámetro, mayor filtrado.
3. El espesor de los poros y el diámetro de las moléculas también el filtrado es mayor (5).

REFERENCIAS

1. Christopher K, Marthews KE, Van H. Bioquímica. 3ª edición, Pearson Educación SA 2003; 6-16.
2. G. Gordillo. Electrolitos en Pediatría, Fisiología Clínica. 4ª edición, 1979; 17-27
3. Emanuel Goldberger. Water, Electrolyte and Acid-Base Syndromes, 6ª edición, 1980; 3-18.
4. Burton D. Rose, Theodore W. Post, Trastornos de los Electrolitos y del equilibrio ácido-base, 5ª edición, Marbán 2002; 9-19.
5. Mitchell L. Halperin, Marc B. Goldstein, Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology. 3ª edición, 1999; 4-10.
6. Robert W. Winters. The Body fluids in pediatrics. Little Brown and Company 1973; 95-113.

II. Líquidos y electrolitos en el período neonatal

FUNCIÓN RENAL DEL PRETÉRMINO

4

Jaime Manuel Restrepo R, MD

ASPECTOS GENERALES DE DESARROLLO

La adaptación del recién nacido (RN) a la vida extrauterina implica cambios fisiológicos en todos los órganos de su economía para poder responder a las nuevas exigencias del medio ambiente caracterizado por una afluencia de estímulos térmicos, cambios en la tensión de oxígeno, humedad y en general mayor estrés externo.

De acuerdo al adecuado desarrollo fetal podrá, al finalizar esta etapa, lograr un ajuste y estabilización de sus sistemas.

Durante la vida intrauterina el balance de líquidos y electrolitos, así como el mantenimiento del estado ácido básico fetal está dado fundamentalmente por la relación de la placenta y el adecuado flujo sanguíneo materno; funcionando como un gran filtro.

La formación de los glomérulos se inicia a los 8-9 semanas de gestación, la función tubular después de las 14 semanas; terminando la formación del número total de glomérulos a las 34-36 semanas postconcepcionales. Después de las 20 semanas de vida fetal los riñones aportan +/- 90 % del líquido amniótico, el cual es necesario para el desarrollo de los pulmones.

Al nacimiento, el riñón humano es anatómica y estructuralmente completo, similar al riñón adulto con diferencias cuantitativas como son el menor tamaño y la longitud de los nefrones que influyen en las funciones glomerular y tubular cuyo ajuste para lograr un balance glomérulo tubular requiere 1-2 días.

FACTORES HEMODINÁMICOS

El flujo sanguíneo renal en el RN a los 8 días postnatal es de 250 ml/minuto/1,73m^2 y reciben entre el 15-18 % del gasto cardíaco. Los riñones fetales reciben sólo el 2-4% del gasto cardíaco durante el último trimestre de gestación.

La filtración glomerular está directamente relacionada al incremento de la edad gestacional. Al nacer hay una redistribución del flujo sanguíneo desde el área yuxtaglomerular hasta la corteza superficial, causada al disminuir la resistencia vascular renal.

Hay otros factores vasoactivos que influencian la resistencia vascular renal durante el desarrollo fetal: la angiotensina II, catecolaminas y el sistema nervioso simpático.

La resistencia vascular tanto en arteriolas aferentes y eferentes es mayor en prematuros y RN en las primeras horas de vida. El RN, para mantener una filtración glomerular adecuada ante una baja presión arterial media, tiene que hacer vasoconstricción de la arteriola eferente (postglomerular) la cual depende fundamentalmente de la angiotensina II. En el RN el sistema renina-angiotensina-aldosterona-RAA se encuentra muy elevado como se ha demostrado en múltiples estudios animales y en RN humanos. La otra sustancia vasoconstrictora es la endotelina, la cual se observa significativamente elevada, encontrándose un número mayor de receptores de membranas para endotelina que los observados en adultos.

De igual forma el RN tiene altos niveles de prostaglandinas vasodilatadoras circulantes que se contraponen al estado pro vasoconstrictor en este período de transición de la microcirculación, permitiendo vencerlo y aumentar la filtración glomerular evitando así el efecto deletéreo de una vasoconstricción sostenida.

Dentro de las sustancias vasodilatadoras está el factor nutriuriético atrial que se encuentra

www.medilibros.com

elevado hasta la 2ª semana postnatal y el cual es el responsable en buena parte de reducir el volumen del espacio extracelular característico del estado edematoso del recién nacido.

Es por ello que todos los eventos que estimulan la hipoxia así como los medicamentos inhibidores de las prostaglandinas vasodilatadoras pueden inducir una disminución de la filtración glomerular y por lo tanto una falla renal, ejemplo de ello serían la hipoxia severa al nacer así como el uso de inhibidores de prostanglandinas tanto prenatal como postnatalmente. Los antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina, indometacina, ibuprofeno, incluyendo como los nuevos inhibidores de la ciclooxigenasa 2 pueden inducir hipoperfusión llevando a IRA oliguria generalmente reversible. El mecanismo de acción de estos antiinflamatorios es bloquear el efecto vasodilatador de las prostaglandinas, las cuales se requieren para disminuir la vasoconstricción previamente establecida, prolongándola y deteriorando la respuesta funcional renal postnatal. Debido a que todos los inhibidores de la ciclooxigenasa tanto específicos e inespecíficos pueden causar IRA deben ser utilizados con extremada precaución y siempre monitoreando la función renal.

Los niveles de catecolaminas circulantes se encuentran aumentados antes del nacimiento, cayendo abruptamente en el período postnatal. De igual forma la inervación simpática es la responsable de los cambios hemodinámicos renales. La incompleta inervación simpática al nacer se debe a que la mayoría de los receptores adrenérgicos en el riñón son alfa-adrenérgicos, los cuales al ser estimulados inducen vasoconstricción. La aparición gradual de los receptores beta-adrenérgicos permite vasodilatación de la circulación renal.

FILTRACIÓN GLOMERULAR

La tasa de filtración glomerular está disminuida en la vida fetal. En el RN a término al pinzar el cordón, la filtración glomerular (FG) aumenta de 20 cc/minuto/m^2 a 40cc/minuto/m^2 en las primeras dos semanas de vida. Durante las primeras 24 horas postnatales la filtración glomerular de los niños pretérmino refleja el estado de desarrollo glomerular y éste aumenta muy rápidamente debido a una elevación en la presión arterial media, en la presión hidrostática glomerular así como a la fuerte caída de la resistencia vascular renal con redistribución del flujo sanguíneo de los nefrones yuxtaglomerulares a los nefrones corticales.

Se puede decir que la filtración glomerular está signada de acuerdo a la edad postconcepcional y no necesariamente por la edad postnatal ni el peso al nacer.

Alrededor de las 34 semanas de gestación (edad postconcepcional) la filtración glomerular aumenta muy rápidamente independiente de la edad postnatal del RN.

Este aumento de la FG está determinado por cambios hemodinámicos, morfológicos y vasoactivos como son:

a. Disminución de la resistencia vascular renal
b. Aumento en la TA y presión de filtración efectiva
c. Aumento de la permeabilidad glomerular y área de filtración
d. Cambios en el sistema nervioso simpático con la aparición gradual de receptores beta-adrenérgicos (tabla 1).

www.medilibros.com

Tabla 1. Valores normales de FG en RN a término y pretérmino

Edad	FG (cc/mt/1,73AC)	Rango (cc/mt/1,73AC)
Pretérmino <34 sem.		
2-8 días	11	11-15
4-28 días	20	15-28
30-90 días	50	40-65
A término		
2-8 días	39	17-60
4-28 días	47	26-68
30-90 días	58	30-86

Fuente: Aviles DH, Fildes RD, Jose PA. Evaluation of renal function. Clin Perinatol 1992; 19(1): 69-84.

En general, en el RN la alteración más frecuente es la nefropatía vasomotora la cual puede ser causada por una enfermedad básica del RN que interfiere con la perfusión renal o secundaria a la inadecuada activación de los mecanismos vasorreguladores:

- La hipotensión aumenta el sistema RAA y el sistema nervioso simpático.

- La hipoxemia estimula la endotelina, el factor natriurético atrial y la liberación de prostanglandinas.
- La septicemia aumenta la producción de endotelinas y la actividad del óxido nítrico.

El adecuado balance y la oportuna interacción entre estas fuerzas reguladoras permitirán un resultado positivo para el RN; teniendo en cuenta que lo que puede ser un efecto benéfico en un momento determinado puede ocasionar daño en otro. Ej.: el uso de un inhibidor de las prostanglandinas en el cierre del ductus arterioso.

EVALUACIÓN FUNCIÓN RENAL

Para evaluar la función renal y la filtración glomerular, la creatinina sérica y depuración de creatinina han sido las medidas ampliamente utilizadas en la práctica clínica.

La creatinina sérica al nacer es similar a la materna hasta 48-72 horas de vida postnatal y luego ésta disminuye a 0,4 mgn/dl en niños a término. La disminución de la creatinina sérica en los RN prematuros está inversamente relacionada a la edad gestacional. Inicialmente es alta 0,9-1 mgr/dl hasta llegar en 2-3 semanas a los valores normales 0,4 mgr/dl (tabla 2).

Tabla 2. Valores normales de creatinina sérica.

Edad	Creatinina sérica (mgr/dl)	Rango (mgr/dl)
Pretérmino <34 sem.		
< 2 semanas	0,9	0,7-1,4
> o = 2 semanas	0,8	0,7-0,9
A término		
< 2 semanas	0,5	0,4-0,6
> o = 2 semanas	0,4	0,3-0,5

Fuente: Drukker A, Guignard JP. Renal aspects and preterm infant: a selective update. Curr Opin Pediatr 2002; 14(2): 175-182.

En el RN pretérmino se observa creatinina sérica alta por un tiempo mayor de lo esperado, lo cual ha sido evidenciado en estudios experimentales en animales y clínicos en humanos los cuales han observado una mayor reabsorción intratubular retrógrada de creatinina a través de esos túmulos proximales inmaduros explicando así las cifras de creatinina sérica alta en los RN pretérmino extremos.

De igual forma, debido a que la creatinina sérica depende de la masa muscular, ésta puede variar fácilmente en el RN séptico, en catabolismo marcado; con sangrado cerebral o gastrointestinal, así como en estados convulsivos.

COMPOSICIÓN HÍDRICA Y ELECTROLÍTICA

Los estudios de composición corporal de FRUSHAUSAN muestran que los niños pretérmino de 28-32 semanas de gestación tienen un alto contenido de agua total 80 - 85% y de líquido extracelular 53% que disminuyen paulatinamente una vez salen a la vida extrauterina hasta llegar a los valores normales de volumen a las 4-8 semanas postnatales debido a la contracción de los compartimentos de líquidos intra y extracelulares como adaptación a la vida extrauterina (figura 1).

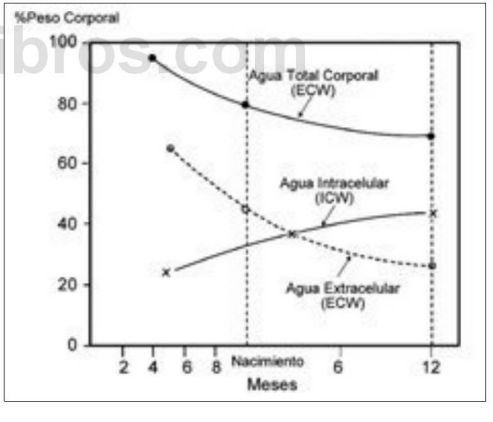


Figura 1. Cambios en el porcentaje de agua corporal durante la gestación y la infancia.

La composición del agua corporal al nacer está relacionada con la edad gestacional y las características del crecimiento prenatal (figura 2).

En los RN con retardo en el crecimiento intrauterino se ha demostrado que tienen un contenido de agua total y un volumen extra-

celular aumentados comparado con los RN de igual edad gestacional y peso adecuado para la edad gestacional. Por el contrario los RN de madres con diabetes gestacional tienen un contenido de agua total y un volumen extracelular disminuidos comparados con los RN de adecuado peso para la edad gestacional.

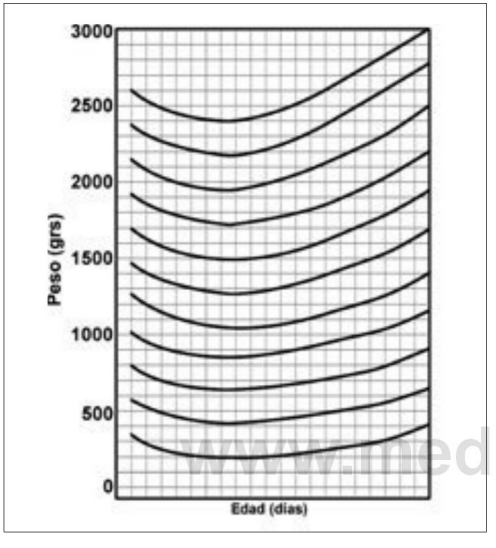


Figura 2. Curvas de cambio en el peso postnatal según peso al nacer.

In útero el feto maneja grandes volúmenes de líquido que es normalmente transferido por la circulación placentaria asegurando la hidratación y el volumen circulatorio fetal. Al nacer el RN requiere un balance de agua y sodio negativo en los primeros 3 ó 4 días, con el objetivo fisiológico de disminuir el contenido de agua pulmonar que le facilite su función y redistribuir el agua total corporal, todo ello ayudado por el paulatino aumento de la diuresis en respuesta a todo el nuevo orden fisiológico. Por todo lo anterior hay una pérdida de peso postnatal entre el 10-12 %.

Los gastos de agua en el recién nacido incluyen pérdidas a través de la piel, del tracto respiratorio, el agua utilizada para la excreción renal de solutos y las pérdidas de agua por materia fecal. Los electrolitos de igual forma se pierden a través de estas vías. Las pérdidas insensibles de agua están inversamente relacionadas con la edad y el peso corporal. El RN prematuro tiene más pérdidas insensibles de agua que el niño RN a término debido a que el prematuro posee una mayor proporción de área de superficie corporal respecto a la masa corporal total y una inmadurez en la queratinización de la piel.

Las pérdidas insensibles de agua en el RN a término están entre 20-40 cc/kg/día mientras que en el RN pretérmino de 26-30 semanas de gestación oscilan entre 100-200 cc/kg/día.

Tabla 3. Requerimiento de líquidos recién nacidos.

Peso al nacer (gramos)	*Transición (cc/kg/día)	Mantenimiento (cc/kg/día)
< 1.000	100	120-180
1.000-2.000	80	100-140
> 2.000	60	80-120

* Primeros 4-5 días postnatal.

Fuente: Aviles DH, Fildes RD, Jose PA. Evaluation of renal function. Clin Perinatol 1992; 19(1): 69-84.

www.medilibros.com

La contracción del espacio extracelular está condicionada además, por el péptido matriurético atrial producido en las células miocardíacas, el cual es liberado con la distensión de las paredes auriculares cardiacas

FUNCIÓN TUBULAR

La maduración de la reabsorción tubular está relacionada con la edad gestacional pero no corre paralela con la filtración glomerular, encontrándose al terminar la vida fetal una relativa predominancia de la FG sobre la reabsorción tubular con mayor excreción de sodio, llevándolo a un balance negativo de sodio. De acuerdo al proceso de reabsorción tubular, el túbulo proximal es el encargado del mayor porcentaje (70%) de reabsorción del filtrado glomerular (agua, sodio, potasio, bicarbonato).

La enzima Na+,K+ ATPasa, la cual se encuentra localizada en la membrana basolateral de las células tubulares, es la responsable del transporte de sodio-potasio, así como del acoplamiento para la excreción de hidrogeniones

y el aporte de glucosa para la adecuada reabsorción tubular.

En el RN pretérmino menor de 34 semanas de gestación hay bajos niveles de esta enzima, los cuales van aumentando en el período postnatal contribuyendo a un mejor reabsorción de los electrolitos Na-K, así como a la mejor recuperación del bicarbonato, que en los primeros días tiende a perderse por la orina, explicando la tendencia a la academia propia de los RN pretérmino.

Varios investigadores han mostrado como la FE_{Na} es inversamente proporcional a la edad gestacional, señalando como en niños prematuros la FE_{Na} persiste alta durante las 2 primeras semanas de vida postnatal.

$$\textbf{Fracción excretada de sodio } (\mathbf{FE_{Na}}) = \frac{\mathbf{Na^{+orina}/plasma\ x100}}{\mathbf{Creat\ ^{orina}/_{plasma}}}$$

La FE_{Na} es de 3-5% en prematuros, contrastando con los niños a término cuya FE_{Na} se estabiliza en 1% o menos al 3er día de vida (figura 3).

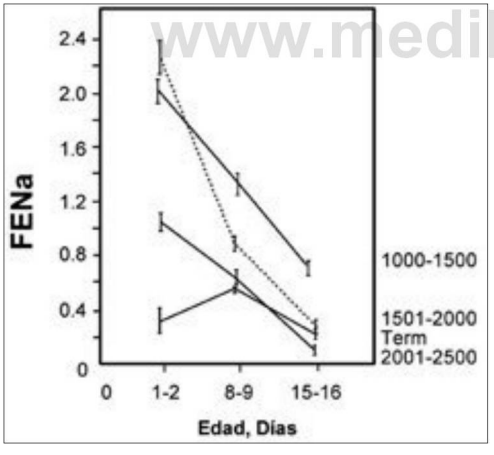


Figura 3. FENa durante las primeras 2 semanas en recién nacido pretérmino y atérmino.

Debido a las particularidades fisiológicas de reabsorción tubular, todos los RN están en balance de sodio negativo especialmente prematuros que pueden requerir hasta 4-5 mq/día de sodio para entrar en balance de sodio positivo y mantener un crecimiento adecuado.

La administración excesiva de sodio desde el primer día conlleva a una expansión del espacio extracelular con tendencia al edema limitando la respuesta fisiológica del recién nacido a perder peso a expensas del espacio extracelular. En los recién nacidos de muy bajo peso hay riesgo inicial de presentar hipernatremia si las pérdidas de agua insensible son muy grandes, o hiponatremia si las pérdidas de sodio por orina aumentan significativamente si no son manejadas en forma adecuada. Es por ello que los prematuros extremos presentan hiponatremia tardía (Na^+ menor de 130 m/lt después de 2 semanas postnatal), secundaria a la excesiva pérdida de sodio por orina.

En estos niños < 32 semanas de gestación la hiponatremia es un reflejo de la contracción del espacio extracelular así como del contenido de sodio extracelular.

Varios autores han estudiado los posibles mecanismos que limitan el manejo del sodio en el RN pretérmino. Aperia, en Suecia, ha mostrado cómo los prematuros menores de 34 semanas de gestación son incapaces de excretar cargas de sodio tan eficientemente como los niños a término. La anterior deficiencia la atribuye a:

1. Filtración glomerular disminuida
2. Factores natriuréticos disminuidos
3. Cambios en la secreción o respuesta renal a la aldosterona.

Rodríguez Soriano, en España, evaluando prematuros < 34 semanas de gestación, señala cómo un menor porcentaje de la carga de sodio presentada al túbulo distal se reabsorbe en el RN pretérmino comparándola con RN a término.

Lo anterior plantea un imbalance glomérulo tubular para el manejo del sodio en este grupo de pacientes. Arant, Spitzer y Chevalier, en Estados Unidos, señalan en sus investigaciones en animales y humanos prematuros que si el mayor volumen del líquido extracelular en RN pretérmino es gradualmente reducido sin una desproporcionada administración de líquidos se produciría un aumento en la reabsorción tubular proximal de sodio, disminuyendo la carga final de sodio al túbulo distal. Se deduce de estos estudios que el excesivo aporte de

líquidos puede disminuir la reabsorción proximal de sodio, incrementando la carga de sodio a nivel distal limitando así la capacidad del túbulo distal para manejar una mayor carga de sodio, perpetuando el imbalance glomérulo-tubular y la pérdida excesiva de sodio que mantiene la hiponatremia.

Los aportes rutinarios de sodio, en líquidos EV, desde las primeras horas postnatales en RN pretérmino durante su adaptación neonatal, promueven la retención del líquido extracelular, lo cual induce al edema pulmonar. Hartmoll y colaboradores lo demostraron en un estudio aleatorizado, en niños pretérmino de 25-30 semanas de gestación, quienes recibieron aporte de sodio (4 mmol/kg/día) desde el primer día, comparándolos con otro grupo de iguales características a quienes se les aportó igual sodio, pero después de haber tenido la pérdida inicial fisiológica del 6-8 % de peso. El volumen extracelular fue medido al nacimiento y el día 14, encontrándose una reducción significativamente estadística del volumen extracelular en el grupo que recibió el aporte tardío de sodio, contrastando con el grupo cuyo aporte fue temprano (primer día) en quienes no se observó ninguna reducción, requiriendo menos oxígeno en su evolución.

Por otro lado, hay necesidad de mayores aportes de agua durante los primeros días de vida postnatal, ante las excesivas pérdidas de agua por vías insensibles y transepidérmicas, entre más prematuro sea el recién nacido.

Está suficientemente demostrado que el inicio precoz de sodio, más que el agua es el causante del aumento persistente del espacio extracelular que lleva a complicaciones como son la persistencia del ductus arterioso, enterocolitis necrozante y displasia broncopulmonar.

En el recién nacido pretérmino la filtración glomerular y la reabsorción tubular se encuentran disminuidos con la respectiva capacidad limitada para excretar agua libre y responder a cargas hipotónicas como consecuencia de la reducida tonicidad medular por bajos niveles de urea, la inmadurez del sistema adenilato ciclasa ADH y el deficiente transporte de cloruro de sodio en las asas de Henle no bien desarrolladas. Lo anterior hace que la capacidad de concentración renal no vaya más allá de 700-800 m Osm/kg H_2O.

Desde el punto de vista práctico la baja capacidad de concentración renal del RN pretérmino es poco importante a menos que esté recibiendo escasa agua para compensar la carga de solutos de su aporte calórico y tenga altas pérdidas insensibles de agua, lo cual lo colocan en riesgo importante.

A pesar de tener niveles de vasopresina adecuados los RN producen orina discretamente concentrada pero no son capaces de concentrarla suficientemente como en el niño mayor y el adulto.

Aunque las necesidades de agua por kg por día son mucho mayores en el RN prematuro extremo, la reposición en los primeros días tiene que ser muy cuidadosa ya que debido a su baja filtración glomerular puede tornarse hipervolémico al ser incapaz de excretar cargas de agua superior a su tasa de FG.

Tanto el aporte de agua como de sodio tienen que ser cuantitativa y fisiológicamente administrados, ante la evidencia de encontrarse en una de las fases más importantes de crecimiento del ser humano.

www.medilibros.com

Una vez se haya estabilizado y adaptado a ese medio externo, tan diferente al medio intrauterino que lo proveía sin mayores dificultades, el RN prematuro extremo requiere un adecuado aporte de líquidos, electrolitos, calorías para crecer. El sodio es un factor que permite el crecimiento y su deficiencia afecta la síntesis de DNA y el desarrollo celular. Es por ello que una vez haya reiniciado el aumento de peso, el aporte de sodio debe mantenerse entre 4-5 mmol/kg/día para promover adecuadamente su desarrollo esquelético, tisular y neurológico. En caso de recibir diuréticos o xantinas puede aumentarse hasta 6 mmol/kg/día.

Uno de los objetivos es evitar lo contrario, la depleción de sodio, esencialmente en niños pretérmino que excretan mayor cantidad de sodio por orina, debido a problemas de maduración tubular o inducido por diuréticos en casos de disfunción pulmonar o cardíaca, cuando los requiera.

Lo anterior, tanto el exceso como la pérdida crónica de sodio se controlan, además de la

adecuada formulación de agua, sodio y proteína, con los controles de sodio en sangre y orina, así como en la respectiva ganancia de peso postconcepcional.

Aunque la función renal de los RN difiere de la de los adultos es adecuada para las necesidades propias del estado neonatal.

Varios investigadores han demostrado como la baja FG es debida a vasoconstricción y es necesaria para prevenir la pérdida hidroelectrolítica secundaria a sobrecarga tubular, actuando como un mecanismo protector en este período de edad.

De igual forma la regulación renal del balance ácido-básico es normal en el recién nacido a término, pero en el niño prematuro con peso adecuado para la edad gestacional tiene una limitada producción renal de ión hidrógeno para el intercambio tubular Na^+ - H^+, llevando a un mayor pH urinario, una excreción de ácido neto más baja y alteración de las reacciones enzimáticas que actúan en el mecanismo de transporte tubular, igualándose a las 8-12 semanas de vida postnatal.

La concentración de HCO_3 plasmática es menor en los RN pretérmino (16-20 meq/lt) y RN a término (19-21 meq/lt) que en niños mayores (23-24 meq/lt). Los estudios en animales y humanos han mostrado en RN que la expansión del espacio extracelular disminuye el umbral renal del bicarbonato produciendo excreción aumentada de HCO_3 en la orina por disminución de la reabsorción tubular y cuando hay contracción del espacio extracelular se aumenta el umbral renal del HCO_3 llevando a un aumento en la reabsorción tubular renal del mismo.

Es por ello que si el aporte de agua y sodio es superior a lo normal para el peso y la edad, se puede mantener una limitación en la reabsorción tubular de HCO_3 que llevaría a una acidosis metabólica persistente. Es frecuente encontrar este fenómeno cuando a un RN pretérmino extremo se exceden en sus aportes hidroelectrolíticos.

Los RN pretérmino inician un acelerado crecimiento en su período postnatal inmediato, requiriendo una efectiva mineralización ósea, la cual es dependiente del adecuado aporte de calcio y fósforo que el RN obtenga.

Los requerimientos de calcio y fósforo para la mineralización esquelética durante la vida fetal y en el desarrollo postnatal son fundamentales. Durante la vida intrauterina el calcio es transferido de la madre al feto a través de la placenta, con aportes que aumentan desde 120 mg/kg/día de peso fetal a las 24 semanas de gestación hasta 180-200 mg/kg/día en el RN a término.

La enfermedad ósea metabólica ocurre con frecuencia en niños pretérmino y especialmente en aquellos de peso menor de 1000 grs o < de 28 semanas de gestación. Las manifestaciones que se observan van desde las solamente subclínicas como fosfatasa alcalina elevada, niveles de vitamina D elevados, las lesiones osteogénicas, fracturas o raquitismo con fracturas costales o de miembros.

Todas estas manifestaciones se atribuyen a factores como deficiencia de calcio, fósforo o vitamina D, al prolongado uso de hiperalimentación parental y diuréticos (furosemida).

El calcio libre en sangre corresponde al 40% del calcio total en sangre. El calcio libre es filtrado por los glomérulos y la mayoría es reabsorbido a través de los túmulos renales.

Estudios previos han demostrado como la reabsorción tubular de calcio y sodio ocurre simultáneamente en el túbulo proximal. El trasporte del calcio es pasivo pero dependiente del sodio con energía proveniente de la Na+K+ ATPasa. La PHT y el 1,25 (OH)2 vitamina D, juegan un papel importante en la reabsorción del calcio. Pequeños cambios en el calcio sérico llevan a grandes cambios en el calcio urinario requiriendo una regulación en un estrecho rango entre el calcio sérico y el urinario.

En el RN pretérmino los cambios homeostáticos en el manejo del calcio y potasio se suceden rápidamente sin un control preciso por su inmadurez tubular renal y la carencia de un control endocrino adecuado. Es usual la hipocalcemia en la primera semana postnatal explicada parcialmente por valores plasmáticos transitoriamente altos de calcitonina y glucagón en RN pretérminos.

Karlen, Aperia y Zetterström evaluaron la excreción renal de calcio y fosfato en niños recién nacidos a término y pretérmino (<34 semanas

www.medilibros.com

de gestación) encontrando que la excreción urinaria de calcio era relativamente baja durante las primeras dos semanas postnatales, tanto en RN a término como en pretérmino y que posteriormente aumenta a niveles mayores de lo normal (rel Ca / Creat > 2,00), lo cual lo predispone a formación de cálculos renales o nefrocalcinosis.

Con el fósforo ocurre el mismo proceso trasplacentario y se estima que el aporte para un crecimiento óptimo intrauterino es entre 60-80 mg/kg/día durante el tercer trimestre del embarazo. De igual forma se ha encontrado una alta excreción de fosfato por la orina en RN pretérminos durante la primera semana postnatal, explicada por:

a. Inmadurez de los sistemas de transporte tubular de formato
b. Imbalance glomérulo-tubular
c. Aumento de líquido en el espacio extracelular que suprime la reabsorción tubular proximal
d. Daño tubular por episodios de hipotensión, pobre perfusión renal o drogas nefrotóxicas (indometacina, aminoglicósidos)
e. Medicamentos que aumentan la excreción de fosfatos (dexametasona, xantinas).

Los eventos anteriores colocan al RN pretérmino en riesgo de hipofosfatenia, hipocalcemia, los cuales requieren ser monitoreados y corregidos adecuadamente.

Una complicación tardía observada en los recién nacidos pretérmino es la predisposición a la nefrocalcinosis. Algunos autores estiman la incidencia entre 16 a 64%. La hipercalciuria es uno de los factores principales que lleva a nefrocalcinosis estimulada por la hipofosfatemia y la excreción urinaria aumentada de citrato en este período de adaptación neonatal.

Tabla 4. Riesgos de nefrocalcinosis en RN pretérmino.

• Prematurez < 30 semanas
• Calcio/citrato en orina aumentado (<1,5 mmol / mmol)
• Hipofosfatemia persistente
• Acidosis metabólica
• Tratamiento diurético

Fuente: Schell-Feith EA, et al. Preterm neonates with nephrocalcinosis: Natural course and renal function. Pediatr Nephrol 2003; 18: 1102-1108.

La detección precoz o sospecha de una nefrocalcinosis puede hacerse a través de una ecografía renal, teniendo en cuenta que en los RN pretérminos hay una tendencia a la hiperecogenicidad transitoria hasta en el 50 % de los RN a término. Esta hiperecogenicidad puede ser causada por terapia diurética, acidosis tubular renal, hipoxia perinatal o agentes vasoconstrictores.

Cuando la nefrocalcinosis es detectada puede desaparecer en la medida en que se corrigen las alteraciones metabólicas anteriormente anotadas; pero puede permanecer un 15% en los niños hasta los 3 años de edad.

Entre más profundo sea el conocimiento fisiológico del desarrollo fetal y del proceso de maduración renal, mejor será la calidad de atención del prematuro y del recién nacido a término en nuestras unidades de cuidado intensivo neonatal.

LECTURAS RECOMENDADAS

Aladangady N, et al. Urinary excretion of calcium and phosphate in preterm infants. Pediatr Nephrol 2004; 19: 1225-1231.

Aviles DH, Fildes R, José PA. Evaluation of renal function. Clinics in Perinatology: renal function and disease 1992; 19: 69-84.

Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. Pediatr Res 1994; 36: 572-577.

Chevalier R.L. The moth and the aspen tree: Sodium in early postnatal development. Kidney Int 2001; 59: 1617-1625.

Drukker A, Guignard JP. Renal aspects of the term and preterm infant: A selective update. Current opinion in Pediatrics 2002; 14: 175-182.

Haycock GB, Aperia A. Salt and the newborn kidney. Pediatr Nephrol 1991; 5: 65-70.

Hellstern G. Pöschl J, Linderkamp O. Renal phosphate handling of premature infants as 23-25 weeks gestational age. Pediatr Nephrol 2003; 18: 756-758.

Karlén, J. Aperia, A and Zettterström, R. Renal excretion of calcium and phosphate in preterm and term infants. J Pediatr 1985; 106: 814-819.

Rodríguez-Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis: from functional to molecular studies. Pediatr Nephrol 2000; 14: 1121-1136.

Schell-Feith, E. A, et al. Preterm neonates with nephrocalcinosis: Natural course and renal function. Pediatr Nephrol 2003; 18: 1102-1108.

Shaffer SG, Meade VM. Sodium balance and extracelular volume regulation in very low birth weight infants. J Pediatr 1989; 115: 285-290.

Spitzer A. Twenty-one years of developmental nephrology: The kidney then and now. Pediatr Nephrol 2003; 18: 165-173.

Sulyok E, Kovacs L, Lichardus B. y col. Late hyponatremia in premature infants: Role of aldosterone and arginime vasopresin. J. Pediatr 1985; 106: 990-994.

Toth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropaty. Pediatr Nephrol 2000; 14: 227-239.

ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BÁSICO EN EL RECIÉN NACIDO

5

Ricardo Sánchez Consuegra, MD

DEFINICIONES

Ácido: sustancia capaz de aportar iones hidrógeno a una solución.
Base: Sustancia capaz de combinarse con iones hidrógeno y de extraerlos de una solución.
pH: Logaritmo negativo de la concentración de hidrogeniones (pH= – log H^+). En los recién nacidos se consideran normales los valores entre 7,30 y 7,45.
pK: pH en el cual el ácido y la base alcanzan la misma concentración en la solución.
Tampón o amortiguador: Sustancia que puede minimizar los cambios que se producen en el pH cuando se añade un ácido o una base al sistema.
Tampón extracelular: Bicarbonato, fosfato, proteínas plasmáticas.
Tampón intracelular: Hemoglobina, fosfatos orgánicos y la hidroxiapatita ósea.
Acidemia: Cuando el pH de líquido extracelular está por debajo del valor normal
Alcalemia: Cuando el pH del líquido extracelular está por encima del valor normal.
Acidosis: Situación clínica en la cual existe una tendencia a que se incremente la concentración de hidrogeniones del líquido extracelular, aunque este incremento no ocurra.
Alcalosis: Situación clínica en la cual existe una tendencia a que descienda la concentración de hidrogeniones del líquido extracelular, aunque este descenso no ocurra.
Base buffer: Concentración total de las bases de todos los sistemas amortiguadores presentes en el líquido extracelular puede variar con la Hb.
Exceso de base: Diferencia que existe entre la concentración de base buffer real y su valor normal. Es positivo si la base buffer real es mayor que lo normal y negativo si es menor. El valor normal en recién nacido es alrededor de –3,5 mEq/L (–2 a –5 mEq/L).

INTRODUCCIÓN

El recién nacido requiere un equilibrio acido básico (EAB) para el correcto funcionamiento de todos sus sistemas, debido al efecto de la concentración de iones hidrógeno (pH) sobre la función enzimática. Existe un rango estrecho de pH dentro del cual es compatible la vida (6,85 a 7,80). En condiciones normales el pH se mantiene entre 7,30 y 7,45, esto es fundamental ya que las moléculas que participan en las reacciones metabólicas cambian por la captación o pérdida de hidrogeniones. Generalmente, cuando se habla de desequilibrio ácido-básico (DAB) en el recién nacido pensamos sólo en acidosis y casi siempre asociada a ventilación mecánica, pero el recién nacido puede tener cualquier trastorno simple o incluso varias alteraciones del equilibrio ácido-básico simultáneamente (trastorno mixto). Por eso, para establecer el diagnóstico de equilibrio es importante conocer el momento crítico donde se realiza la evaluación, ya que no es lo mismo la interpretación de gases arteriales de cordón umbilical en el nacimiento inmediato, a la toma de línea arterial en el primer día de vida o si el recién nacido está siendo ventilado y/o es un prematuro de muy bajo peso o si está en insuficiencia renal, etc.

Los recién nacidos son capaces de compensar la acidemia pero tienen una respuesta renal limitada para la carga de ácidos, en especial los lactantes prematuros menores de 34 semanas de gestación. La capacidad de reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal y de acidificación del túbulo distal también está disminuida y la maduración de estas funciones en el período postnatal depende claramente de la edad gestacional. El organismo ha desarrollado varios mecanismos que le permiten ajustar la concentración de hidrogeniones en los líquidos corporales para eliminarlos, si están en exceso, o retenerlos cuando están en déficit. Por lo tanto, para realizar un tratamiento adecuado de tales alteraciones, es esencial comprender los cambios fisiológicos y patologías propias

www.medilibros.com

del recién nacido y no extrapolar los valores del paciente pediátrico o del adulto en forma indiscriminada al recién nacido.

El sistema de ácido carbónico bicarbonato es la referencia en la que se apoya el equilibrio ácido-básico. Las gasometrías permiten controlar el estado de este sistema y para evaluar cualquier trastorno del equilibrio ácido-básico, se debe partir del contenido de gas en la sangre. Los valores de la gasometría se deben analizar teniendo en cuenta los antecedentes y los hallazgos físicos del paciente y el conocimiento de la respuesta compensadora esperada.

SISTEMAS DE EQUILIBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Los principales sistemas que mantienen equilibrado el pH comprenden: los sistemas de tamponamiento o amortiguación del organismo, el sistema respiratorio y el sistema renal. Ante cambios bruscos en la concentración del ion hidrógeno, los sistemas amortiguadores pueden actuar en fracciones de segundo, el sistema respiratorio actúa entre uno a quince minutos y los riñones necesitan de varias horas a varios días para reajustar la concentración de iones hidrógeno. Los que responden en forma lenta mantienen durante más tiempo el equilibrio entre la producción, aporte, metabolismo y excreción de los ácidos y las bases.

Podemos decir que los mecanismos básicos para la regulación de la concentración de hidrogeniones son los siguientes:

1. Fijación de hidrogeniones en bases, cuando los hidrogeniones están en exceso, y liberación de hidrogeniones de ácidos, cuando están en déficit. (Sistemas amortiguadores y respiratorio)
2. Eliminación de mayor o menor cantidad de hidrogeniones mediante la excreción de cantidades variables de productos intermedios del metabolismo que se comportan como ácidos o como bases (NH_4^+ o HCO_3^-) en vez de excretar los productos finales neutros correspondientes (urea y CO_2) (sistema renal).

I. SISTEMAS AMORTIGUADORES:

Un amortiguador ácido-básico es una solución de dos o más compuestos químicos que evita la producción de cambios intensos en la concentración de iones hidrógeno cuando a dicha solución se añaden o se extraen hidrogeniones. Generalmente, los amortiguadores están formados por un compuesto que actúa como ácido débil y otro compuesto que actúa como base débil.

Por la ley de acción de masas, cuando se añaden hidrogeniones, el equilibrio de las ecuaciones se desplaza hacia la derecha, por lo que los hidrogeniones en exceso son captados por la base débil, de manera que el pH no desciende tanto, pero desciende de todas formas porque ahora hay mayor cantidad de ácido débil. Y cuando se extraen hidrogeniones, el equilibrio de las ecuaciones se desplaza hacia la izquierda, por lo que los hidrogeniones se desprenden del ácido débil, de manera que el pH no asciende tanto, pero asciende de todas formas porque ahora hay mayor cantidad de base débil.

El poder amortiguador de un sistema determinado depende de dos factores:

1. La similitud de las concentraciones: el poder amortiguador es máximo cuando las concentraciones del ácido débil y de la base débil son iguales. La eficacia de un sistema amortiguador determinado es mayor cuando su pK es similar al pH de la solución en la cual se encuentra dicho sistema amortiguador
2. La cantidad de sustancia amortiguadoras: mientras mayor sea la cantidad mayor será el poder amortiguador.

Las relaciones entre pH de una solución que contiene un sistema amortiguador y las concentraciones de las sustancias que componen dicho sistema amortiguador se resumen en una ley físico-química que se expresa:

$$(H^+)=K \times (HA)/(A^-) \quad o \quad (H^+)= K \times (HA^+) / (A)$$
$$pH= pK + \log (A^-) / (HA) \quad o \quad pH= pK + \log (A) / (HA^+)$$

Principales sistemas amortiguadores

Sistema de las proteínas: El 75% del poder amortiguador de los líquidos corporales es intracelular, y la mayor parte corresponde a las proteínas debido a su elevada concentración y a que tiene valores de pK similares al pH de los

líquidos orgánicos. Sin embargo, los sistemas amortiguadores intracelulares necesitan varias horas para amortiguar los cambios del pH de los líquidos extracelulares porque la difusión de hidrogeniones y bicarbonato hacia el interior de las células es lenta.

Sistema del fosfato: Este sistema es importante en la orina y líquido intracelular debido a su mayor concentración en ellos; en el líquido extracelular es muy escaso. Se representa así:

$$(H^+) + HPO_4 <> H_2PO_4^-$$

Sistema de la hemoglobina (Hb): El 15% al 20% de la amortiguación se produce por medio del bicarbonato y la hemoglobina. Excelente amortiguador en el espacio intravascular debido al grupo imidazol de la histidina y a los grupos libres carboxilo y amino. Su actividad amortiguadora es casi uniforme para todos los valores de pH sanguíneo compatible con la vida. Cuando existen problemas respiratorios que disminuyen la eficacia del sistema amortiguador del bicarbonato, el sistema amortiguador de la hemoglobina adquiere el papel protagónico en el líquido extracelular.

Sistema del bicarbonato: Principal amortiguador extracelular. Es representado:

$$H^+ + HCO_3^- <> H_2CO_3 <> CO_2 + H_2O$$

Si pK del sistema es de 6.1, se obtiene la ecuación de Henderson-Hasselbach: pH = 6,1+ Log (HCO_3^- / CO_2). En el neonato la reserva del HCO3 del líquido extracelular es escasa en comparación con el adulto.

EJ: si se agregaran 12mEq/L de H^+ en cada litro de líquido extracelular, el HCO_3 del plasma disminuirá de 24 mEq/L a 12 mEq/L para poder realizar su función de buffer. Si la PCO_2 se mantiene constante y se utiliza la ecuación: $H^+ = 24 \times PCO_2/HCO_3$ entonces:

$H^+ = 24 \times 40 / 12 = 80$ nanomEq/L (pH= 7,10), Aun cuando los H^+ aumentaron 12 mEq/L la concentración de H^+ libre solo aumento de un valor normal de 40 nanomEq/L a 80 nanomEq/L (solo 40 nanomEq/L.). El 99,99% del H^+ ha sido neutralizado por el bicarbonato.

II. SISTEMA RESPIRATORIO

El sistema respiratorio incrementa la eficacia del sistema amortiguador del bicarbonato y atenúa sus alteraciones, de manera que lo convierten en el principal sistema amortiguador del líquido extracelular. Cuando el sistema respiratorio responde adecuadamente a las modificaciones en la concentración de hidrogeniones, dichos cambios son asumidos por el sistema amortiguador del bicarbonato, mientras que las bases buffer se modifican lo menos posible.

Estas funciones del sistema respiratorio se logran mediante dos mecanismos:

1. Conservación de cierto grado de insuficiencia ventilatoria normal: una pCO_2 suficientemente elevada que permita una concentración generosa de bicarbonato.
2. Modificación de la concentración de H_2CO_3/ (CO_2) en respuesta a cambios en la concentración de hidrogeniones: Un aumento o disminución de hidrogeniones respectivamente estimula o deprime la función respiratoria.

www.medilibros.com

El sistema respiratorio responde, además, a los cambios de pCO_2. La función de este sistema consiste en mantener niveles moderadamente alterados, tanto de pH como de pCO_2. Cuando la función respiratoria está alterada este sistema no está en condiciones de favorecer el sistema amortiguador de bicarbonato ni puede defender al organismo contra los cambios en la concentración de hidrogeniones.

III. SISTEMA RENAL

El riñón es el órgano capacitado para devolver el pH de los líquidos corporales a su valor normal, pero esto lo consigue en el plazo de días. Los riñones secretan iones hidrógeno y absorben bicarbonato en casi todas las porciones de su sistema tubular. El bicarbonato que se absorbe en los túbulos renales tiene dos orígenes. En primer lugar, procede del bicarbonato filtrado de los glomérulos. Ahora bien, para que se absorba cada ión de bicarbonato debe secretarse un ión hidrógeno. Entonces el ión bicar-

bonato se une al ión hidrógeno previamente secretado hacia la luz tubular para formar H_2CO_3, el cual se convierte, a su vez, en CO_2 y H_2O. El CO_2 difunde entonces muy fácilmente hacia el interior de las células tubulares.

$$(H^+ + HCO_3^- <> H_2CO_3 <> CO_2 + H_2O)$$

En segundo lugar, ya reabsorbido todo el bicarbonato filtrado y todavía deben secretarse más hidrogeniones, las células tubulares de las porciones distales de la nefrona producen bicarbonato e hidrogeniones a partir del CO_2 que existen dentro de ellas por medio de la misma reacción. Los iones hidrógeno son secretados y el bicarbonato se reabsorbe, pero se llama nuevo bicarbonato porque no procede del bicarbonato ya existente en la sangre sino que se produce en las células tubulares.

Normalmente se secreta hacia la luz tubular una cantidad de iones hidrógeno que es ligeramente superior a la cantidad de iones bicarbonato que se filtra a través del glomérulo. Gracias a esto, el organismo puede eliminar el exceso de hidrogeniones producidos diariamente por el metabolismo y retener la cantidad correspondiente de nuevo bicarbonato. Si, por cualquier motivo, la cantidad de bicarbonato filtrado es superior a la cantidad de iones hidrógeno secretados, el bicarbonato en exceso, al no ser titulado por los hidrogeniones, se pierde con la orina.

El mecanismo amortiguador inicial es el bicarbonato filtrado en los glomérulos, el cual, capta los primeros hidrogeniones secretados. Estos iones hidrógeno no constituyen los hidrogeniones en exceso, sino que equivalen a la cantidad de bicarbonato que existe. Una vez que se ha consumido todo el bicarbonato filtrado en este proceso, las porciones distales de las nefronas deben emplear otros amortiguadores químicos para garantizar la excreción de cualquier exceso de iones hidrógeno. Dichos amortiguadores químicos, en orden de importancia, son:

Aniones orgánicos: Los aniones orgánicos, en su forma ácida, se metabolizan a CO_2 y H_2O y de esta forma se garantiza la eliminación total del exceso de ácido que representan. Cuando esto no es posible, pasan al líquido tubular en forma de aniones orgánicos que al captar parte de los hidrogeniones secretados contribuyen a la eliminación de los mismos. Si se sobrepasa la capacidad de acidificación renal y se eliminan como aniones, entonces dejan en el líquido extracelular la cantidad correspondiente de hidrogeniones.

Fosfato: El fosfato monoácido (HPO_4) que pasa al filtrado glomerular capta hidrogeniones libres y se forma fosfato diácido (H_2PO_4). La excreción de hidrogeniones en esta forma más la que se excreta con los aniones orgánicos constituye la llamada acidez titulable.

Amoníaco: El sistema amortiguador NH_3^- y NH_4^+ es muy característico del riñón y su funcionamiento representa un proceso activo de este órgano para garantizar la excreción de protones en exceso (amoniuria).

La suma de la acidez titulable y la amoniuria menos la excreción final de bicarbonato, representa la excreción ácida neta o contribución real del riñón para mantener el equilibrio ácido-básico. La valoración de la capacidad de acidificación distal depende de la amoniuria. Ésta se puede estimar en la práctica clínica a través del cálculo del llamado hiato aniónico o anión GAP urinario el cual es, en realidad, un balance de iones no medidos en la orina.

Si se acepta que la cantidad de mEq de cationes en la orina es igual a la cantidad de mEq de aniones, entonces: $(Na^+ + K^+) - Cl^-$ = balance de iones no medidos en la orina.

Las modificaciones en el balance iónico urinario responden a modificaciones en la amoniuria. Así, mientras más negativo es el resultado de $(Na^+ + K^+) - Cl^-$, mayor es la excreción urinaria de amonio.

Tanto la excreción como la reabsorción del bicarbonato están relacionadas con la reabsorción del cloruro y con la excreción de potasio en los túbulos renales. La excreción de hidrogeniones depende de tres aspectos básicos:

- Velocidad de filtración glomerular: Necesaria para que pasen al filtrado glomerular y se eliminen con la orina sulfatos, fosfatos y ácidos orgánicos.
- Reabsorción de bicarbonato filtrado: Depende de la actividad de la anhidrasa carbónica

www.medilibros.com

en la superficie luminar y en el interior de las células tubulares y de la actividad de la bomba de sodio. La reabsorción del bicarbonato filtrado se incrementa también cuando aumenta la reabsorción proximal de sodio, mientras que disminuye con la expansión del compartimiento extracelular.

- Absorción de nuevo bicarbonato: Depende de los niveles de PCO_2 en los líquidos corporales, de la actividad de la anhidrasa carbónica intracelular, de un adecuado aporte de sodio a los túbulos disto-colectores, de la actividad de la bomba de sodio, de la actividad de la aldosterona y de la producción de amoníaco.

El sistema renal es especialmente importante cuando hay anomalía en la concentración de ácido carbónico consecutivo a trastornos ventilatorios por 2 motivos:

1. El sistema respiratorio no está capacitado para defender al organismo contra los desequilibrios ácido-básicos y, por tanto, la acción del sistema amortiguador del bicarbonato también está afectada.
2. Las alteraciones de la PCO_2 que se producen aumentan la capacidad del riñón para eliminar hidrogeniones en exceso y generar nuevo bicarbonato en la acidosis de origen ventilatorio. Asimismo, disminuyen la capacidad del riñón para eliminar hidrogeniones en exceso y generar nuevo bicarbonato en la alcalosis de origen ventilatorio.

Consideraciones para el diagnóstico de las alteraciones del equilibrio ácido-básico

a. Acidemia o alcalemia: cambios en pH
   Metabólico: Cambios en bicarbonato
   Respiratorio: Cambios en CO_2
b. No pueden existir a la vez acidosis y alcalosis respiratoria
c. Las alcalosis pueden ser: a) metabólica o por exceso de bicarbonato y b) respiratoria o por deficiencia de ácido carbónico.
d. Las acidosis pueden ser por exceso de hidrogeniones o por deficiencia de bicarbonato.
e. Un paciente puede tener 2 afecciones diferentes intercurrentes que equilibre una alteración ácido-básica al actuar en forma opuesta.
f. En un paciente se pueden asociar situaciones de desequilibrio ácido-básico:
   - Alteración ventilatoria simple con compensación renal
   - Alteración metabólica simple con compensación pulmonar
   - Acidosis metabólica mixta con compensación pulmonar
   - Acidosis metabólica más alcalosis metabólica con compensación pulmonar
   - Alcalosis metabólica con compensación pulmonar
   - Alteración metabólica simple más una de las alteraciones ventilatorias
   - Acidosis metabólica mixta más una de las alteraciones ventilatorias
   - Acidosis metabólica más alcalosis metabólica más una de las alteraciones ventilatorias
   - Alcalosis metabólica más una de las alteraciones ventilatorias.

COMPENSACIÓN Y CORRECCIÓN DE LOS DESEQUILIBRIOS ÁCIDO-BÁSICOS

www.medilibros.com

La compensación es un proceso fisiológico secundario que ocurre en respuesta a una alteración primaria del equilibrio ácido-base. Por medio de la compensación se mejora la modificación del pH acercándolo más a lo normal. Podemos hablar entonces de compensación completa, compensación parcial y de trastorno descompensado.

La compensación tiene las siguientes características:

- Los trastornos simples y algunos mixtos pueden ser compensados por el sistema respiratorio cuando se deben a cambios en la concentración de hidrogeniones o del bicarbonato y por el sistema renal en los casos de cambios en la concentración del ácido carbónico, cuando el sistema encargado de la compensación no se encuentra afectado.
- Si el sistema encargado de la compensación de una alteración determinada tiene dificultades para compensar, es que existe otra alteración del equilibrio ácido-básico, la cual debe ser diagnosticada.

- La eficacia de la compensación no puede medirse por el pH alcanzado por ella ya que su propósito es atenuar, pero no normalizar, el pH de los líquidos corporales.
- La compensación es una acción del organismo incapaz de recuperar el estado de equilibrio ácido-básico, por cuanto no actúa sobre el elemento afectado.

La corrección del desequilibrio ácido-básico incluye los mecanismos fisiológicos que corrigen completamente la anormalidad primaria. La acidosis, por ejemplo, estimula los quimiorreceptores que controlan la respiración y, debido a este estímulo, se aumenta la ventilación alveolar, disminuye la PCO_2 y aumenta el pH. La compensación respiratoria comienza en pocos minutos. La corrección final de la acidosis depende de la excreción renal de la sobrecarga de ácido. Pero este último proceso puede ser deficitario o muy lento en el neonato, sobre todo en los más prematuros. Se dice que por cada 1mEq/L que desciende el HCO_3, la PCO_2 disminuye 1,2 torr; esta relación, aun cuando es aproximada, es útil en la clínica.

Cuando existe acidosis metabólica, si uno calcula el descenso esperado de PCO_2 en relación con la disminución que existe en la concentración de HCO_3 plasmático, puede evaluar de alguna manera la capacidad de ventilar adecuadamente al neonato (por lo tanto su capacidad de compensar).

En la mayoría de los casos de acidemia neonatal por acidosis metabólica, existe algún grado de compromiso en la ventilación. Por lo tanto, en la mayoría de los casos no se producirá el descenso esperable de la PCO_2. Al no ser la PCO_2 tan baja como la calculada, la acidemia estará agravada por el comportamiento respiratorio.

Es importante recordar que cuando existe acidosis metabólica grave la PCO_2 de 40 torr indicará incapacidad de ventilar adecuadamente. Lo que de alguna manera contraindicaría la administración de bicarbonato de sodio. Así, los valores de PCO_2 muy alejados del cálculo para el descenso de HCO_3 negativo representan una alteración mixta del equilibrio ácido base, aun cuando no haya hipercarbia. La asociación de acidosis metabólica con acidosis respiratoria denota una alteración ventilatoria o enfermedad pulmonar asociada a la alteración metabólica.

Ej.: HCO_3: 24 mEq/L, PCO_2:40 torr, cambia a HCO_3: 9mEq/L PCO_2 esperada 22 torr.

Esto se debe a que el descenso de HCO_3 es de 15 mEq/L y por lo tanto el descenso esperado de PCO_2 es de 18 torr. Como la PCO_2 normal puede estimarse en 40 (40-18 = 22). Así, en la acidosis metabólica, cuando el HCO_3 plasmático es de 9 mEq/L, la PCO_2 normal es de 22 torr y no de 40 torr.

Ej.: Recién nacido con acidosis láctica que le disminuye el HCO_3 plasmático de 24 a 12 mEq/L. Si la PCO_2 se mantuviese en 40 torr el pH descendería a 7,10 según la ecuación de Henderson-Hasselbach pH= 6,10 + log. 12/(0,03 x 40) = 7,10. Pero si la PCO_2 disminuye a 25 torr por hiperventilación el pH se mantendrá en 7,30 pH= 6,10 + log. 12/(0,03 x 25) = 7,30 En ambos casos la acidosis metabólica es la misma con un déficit de bicarbonato plasmático de 12 mEq/L. Sin embargo, el grado de acidemia es muy distinto (7,10 y 7,30 de pH).

Premisas para el diagnóstico de las alteraciones del EAB:

- Un pH normal no descarta la existencia de trastorno del EAB.
- Una PCO_2 normal no descarta la presencia de trastorno ventilatorio del EAB a menos que el HCO_3^- sea normal.
- Un HCO_3^- normal no descarta trastornos metabólicos del EAB aunque la PCO_2 sea normal.
- Un HCO_3^- normal descarta trastorno metabólico del EAB sólo si son normales la PCO_2 y el resto de aniones.
- La gasometría no es suficiente para diagnosticar los trastornos EAB.
- Siempre que se sospeche una alteración del EAB se deberá calcular el resto de aniones y, en los casos que lo requieran, se calculará el bicarbonato basal.
- En algunos casos será necesario, además, el empleo de las fórmulas de compensación.

Fórmulas de compensación

Se emplearán las fórmulas de compensación para el diagnóstico de algunas alteraciones del

www.medilibros.com

equilibrio ácido-básico. El empleo de dichas fórmulas consta de cuatro pasos:

1. Identificar la alteración primaria según el pH. Acidosis < 7,40 y alcalosis > 7,40.
2. Si la alteración primaria es de tipo ventilatorio, se debe determinar si es aguda o sostenida.
3. Calcular el grado de compensación esperado en la alteración primaria. Consiste en hallar el valor de pCO_2 o de HCO_3^-. Los cambios ($\triangle$) en los valores de HCO_3^- y de pCO_2 se calcularán de acuerdo a la diferencia de su valor real con el valor habitual promedio (HCO_3^-= 24mM/L y pCO_2 = 40 Torr.).
4. Descartar o detectar un trastorno asociado del EAB.

Fórmulas para calcular el grado de compensación esperado

Acidosis metabólica: $pCO_2 = (1,5 \times HCO_3\text{-}) + (8 +/- 2)$*

Alcalosis metabólica: pCO_2 debe aumentar de 0,6 a 0,7 torr, por cada mM/L que aumente HCO_3*

Alcalosis respiratoria aguda: $\triangle HCO_3 = (\triangle pCO_2/10) \times (1 \text{ a } 3,5)$**

Alcalosis respiratoria sostenida: $\triangle HCO_3 = (\triangle PCO_2 / 10) \times (2 \text{ a } 5)$**

Acidosis respiratoria aguda: $\triangle HCO_3\text{-} = (\triangle pCO_2/10) \times (1 */-0.75)$***

Acidosis respiratoria sostenida: $\triangle HCO_3\text{-} = \{(\triangle PCO_2/10) \times (4)\} +/- 4$***

* pCO_2 real en el intervalo calculado = compensación ventilatoria adecuada.
pCO_2 real < a la calculada = alcalosis respiratoria asociada.
pCO_2 real > a la calculada = acidosis respiratoria asociada.
** HCO_3 dentro del intervalo calculado = compensación renal adecuada.
HCO_3 desciende más de lo calculado = acidosis metabólica asociada.
HCO_3 desciende menos de lo calculado = alcalosis metabólica asociada.
*** HCO_3 dentro del intervalo calculado = compensación renal adecuada.
HCO_3 asciende más de lo calculado = alcalosis metabólica asociada.
HCO_3 asciende menos de lo calculado = acidosis metabólica asociada.

Aspectos a tener en cuenta para identificar trastornos asociados del EAB:

- Una PCO_2 mayor de 55 torr. No puede ser sólo compensatoria debido a que el CO_2 es un potente estímulo para el centro respiratorio.
- El HCO_3 no desciende a menos de 12 mM/L sólo como compensación de una alcalosis respiratoria.
- El HCO_3 no aumenta a más de 32 mM/L sólo como compensación de una acidosis respiratoria.
- Si el pH está por debajo de 7,20 en una acidosis respiratoria crónica habrá que investigar la existencia de una hipercapnia aguda superpuesta o de una acidosis metabólica asociada.

Ejemplo:
Paciente con un pH < 7,40 y HCO_3 de 12 mM/L
Alteración primaria: acidosis metabólica pCO_2 esperada 24 a 28 torr.

Posibilidades:

1. pCO_2 dentro del rango = Acidosis metabólica pulmonarmente compensada
2. pCO_2 de 20 torr = Acidosis metabólica asociada a una alcalosis respiratoria
3. pCO_2 de 32 torr = Acidosis metabólica asociada a una acidosis respiratoria.

ANÁLISIS DEL CUADRO ANIÓNICO CUANDO SE SOSPECHA ALTERACIÓN EAB

La concentración de iones en el líquido extracelular se modifica en el curso de los desequilibrios ácido-básicos. Por lo que hay que tomar en cuenta:

- Catión potasio
- Anión cloruro
- Comparación de los cambios en las [ ] de cloruro y HCO_3
- Comparación de los cambios en la [ ] de cloruro y de sodio
- Cálculo del anión GAP (hiato aniónico)
- Cálculo del bicarbonato basal, si el RA esta elevado y HCO_3 normal o bajo

Una forma simplificada de explicar las modificaciones del cuadro iónico en los desequilibrios

www.medilibros.com

ácido-básicos es: En condiciones normales, los riñones deben reabsorber más del 99% del sodio que se filtra en los glomérulos. Sin embargo, la reabsorción de esa cantidad de sodio implica, necesariamente, la reabsorción de una cantidad de aniones y la secreción de una cantidad de cationes, las cuales, sumadas, alcanzan una cantidad equivalente a la cantidad de sodio que se reabsorbe. Ahora bien, podemos considerar que los aniones que se reabsorben son, fundamentalmente, Cl^- y HCO_3^-, mientras que el catión que se secreta es el K^+. La secreción de H^+ es equivalente a la intensidad de reabsorción de HCO_3^-. Se puede considerar que se cumple lo siguiente:

Reabsorción de H^+ = reab. Na^+ - (reab. Cl^- + secr. K^+)

Catión potasio

Los movimientos del catión potasio están íntimamente relacionados con los movimientos del catión H^+. Esto se basa en lo siguiente:

- A nivel de membrana celular, los cationes K^+ e H^+ se intercambian entre sí de forma que cuando aumentan la cantidad de H^+ que penetra la célula, aumenta, en la misma cantidad, el K^+ que sale de la célula hacia el líquido extracelular y viceversa. En general, por cada 0,10 que desciende el pH aumenta la concentración de K plasmático en aproximadamente 0,6mEq/L.
- A nivel renal, los cationes K^+ e H^+ actúan como si compitieran entre sí para ser secretados, de forma que, cuando aumenta la secreción de uno disminuye la secreción del otro.
- En la alcalosis metabólica tiende a producirse hipopotasemia, y en la acidosis metabólica la concentración de K^+ en dependerá de la causa de la misma. Pero puede existir hiperkalemia, aun cuando las reservas corporales de K pueden estar disminuidas debido a las pérdidas renales. Al corregir la acidosis puede sobrevenir hipokalemia importante si las reservas corporales están disminuidas. Es importante recordar que si existe acidosis e hipokalemia esto puede ser muy grave y potencialmente letal. En estos casos la corrección del potasio plasmático debe comenzar rápidamente, al mismo tiempo o aun antes que la corrección de la acidosis.

Anión Cl^-

La concentración del anión Cl^- está íntimamente relacionada con la concentración del anión bicarbonato, pero no con la del catión H^+.

- Acidosis con cloremia aumentada = Deficiencia de bicarbonato
- Acidosis con cloremia normal = Incremento de los aniones no medibles
- Acidosis con cloremia disminuida = Acidosis respiratoria más alcalosis metabólica.

No se deben analizar los cambios en la concentración de cloruros y bicarbonato si no se tienen en cuenta posibles cambios en la natremia. Las modificaciones de la cloremia que no se acompañen de un cambio proporcional de la natremia indican la presencia de un trastorno del equilibrio ácido-básico.

Disminución del cloro frente al sodio: Alcalosis metabólica hipoclorémica o acidosis respiratoria por mayor absorción de renal de bicarbonato.

Aumento del cloro frente al sodio: Acidosis metabólica hiperclorémica o alcalosis respiratoria por mayor absorción de Cl^- en túbulos renales.

Ej.: Paciente con vómito y deshidratación. Cloremia: 85mEq/L, natremia: 130mEq/L. Ambas están bajas pero la cloremia lo está en un 15% y la natremia en un 7%. Por lo tanto, este paciente debe tener una alcalosis metabólica.

Cálculo del hiato aniónico o anión GAP (AG)

En los líquidos corporales existe un equilibrio eléctrico por el cual la cantidad de cargas negativas es igual a la cantidad de cargas positivas, por lo tanto, la suma de los cationes presentes en el líquido extracelular es igual a la suma de los aniones. Se puede representar de la siguiente forma: $AG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$

Normal: 12 (10 a 14 mEq/L) en RN: (5 a 15 mEq/L)

AG > 20 mEq/L = Acidosis metabólica independiente de pH y HCO_3

AG > 15 <20 mEq/L = Alcalosis metabólica independiente de pH y HCO_3.

- Aumento del AG por incremento de anión no medibles: Acidosis metabólica, alcalosis metabólica, toxinas (metanol, etilenglicol, bencil-alcohol) Fármacos: (salicilatos PSC)
- Aumento del AG por disminución de anión no medible: hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia
- Disminución de AG: Errores del laboratorio, pseudohiponatremia, hipoalbuminemia, hiperpotasemia, hipercalcemia, hipermagnesemia.

Cálculo del bicarbonato basal

Cuando la acidosis cursa con un aumento del hiato aniónico, el descenso del bicarbonato es producido por un incremento equivalente de otros aniones, y la cloremia no se modifica porque los riñones no necesitan reabsorber cloro extra. En este caso, la suma del exceso del hiato aniónico más el valor del bicarbonato debe ser igual al valor normal del HCO_3^- (22 a 26 mEq/L). El exceso del hiato aniónico es igual al resultado de restar al valor real del hiato aniónico su valor superior normal (15 mEq/L).

Si la suma del exceso del hiato aniónico más el bicarbonato es mayor de 26 mEq/L, el descenso del bicarbonato fue igual al incremento del hiato aniónico, pero el bicarbonato inicial estaba elevado como en la acidosis respiratoria sostenida.

Si la suma del exceso del hiato aniónico más el bicarbonato es menor de 22 mEq/L, el descenso de bicarbonato fue igual al incremento del hiato aniónico pero el bicarbonato inicial estaba disminuido como en la acidosis metabólica por déficit de bicarbonato o alcalosis respiratoria sostenida.

AG + HCO_3 < 22	Acidosis con > AG + Acidosis por déficit de HCO_3 Acidosis con > AG + Alcalosis respiratoria sostenida Acidosis con > AG + Otros trastornos
AG + HCO_3 22 a 26 mEq/L	Acidosis con AG aumentado
AG + HCO_3 > 26 mEq/L	Acidosis con AG aumentado + Alcalosis metabólica Acidosis con AG aumentado + Acidosis respira sostenida Acidosis con AG aumentado + Otros trastornos

Solucionada la causa de la acidosis con el hiato aniónico aumentado, los aniones en exceso captan hidrogeniones y se regenera una cantidad de bicarbonato igual al exceso del hiato aniónico. Por este motivo, el exceso del hiato aniónico sirve para estimar la cantidad de bicarbonato potencial disponible en el plasma de los pacientes con acidosis con hiato aniónico aumentado.

Cuando existen acidosis con hiato aniónico aumentado, bicarbonato basal mayor de 26 mEq/L e hipercapnea en un paciente, y se piensa que tiene una acidosis respiratoria sostenida, se debe aplicar la fórmula de compensación de dicha alteración para evaluar el bicarbonato basal, es decir, el estado del EAB del paciente si no se hubiera presentado la acidosis con incremento del hiato aniónico. Si el valor del bicarbonato basal del paciente está dentro de los límites que se obtienen por la fórmula, el paciente tiene una acidosis respiratoria adecuadamente compensada por el riñón, a la cual se ha añadido una acidosis con AG aumentado. Si el valor del bicarbonato basal está por encima del intervalo calculado, existe, además de las dos alteraciones anteriores, un aumento del bicarbonato. Si está por debajo de lo calculado, existe, además de las dos alteraciones, una acidosis por deficiencia de bicarbonato.

Cuando existen acidosis con AG aumentado, bicarbonato basal menor de 2 mEq/L e hipocapnia en un paciente, y se piensa que tiene una alcalosis respiratoria sostenida, se debe aplicar la fórmula de compensación de dicha alteración para evaluar el bicarbonato basal. Esto permitirá calcular el estado del EAB del paciente sino se hubiera presentado la acidosis con incremento del hiato aniónico. Si el valor del bicarbonato basal del paciente está dentro de los valores que se obtienen con la fórmula, el paciente tiene una alcalosis respiratoria adecuadamente compensada por el riñón, a la cual se ha añadido una acidosis con aumento del hiato aniónico. Si el valor del bicarbonato basal está por encima del valor calculado, existe, además de las dos alteraciones anteriores, un aumento del bicarbonato. Si por el contrario, está por debajo de lo calculado, existe, además de las dos alteraciones anteriores, una acidosis por deficiencia del bicarbonato.

www.medilibros.com

ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS ALTERACIONES DEL EAB

Para este algoritmo se considerará pCO_2 normal (35 a 45 torr), HCO_3 normal 22 a 26 mEq/L y AG 15 mEq/L.

Pasos:

1. Análisis de la pCO_2 y HCO_3: Permitirá diagnosticar trastornos simples ventilatorios o metabólicos. También se podrán identificar algunos trastornos mixtos.
2. Cálculo de anión GAP (AG)
   - < de 15mEq/L se puede descartar acidosis con aumento del AG
   - 15 a 20 mEq/L, > HCO_3 y pH > 7,40 Alcalosis metabólica
   - 15 a 20 mEq/L, > HCO_3 y pH < 7,40 Acidosis con AG aumentado
   - > 20 mEq/L Acidosis con incremento del AG
3. Cálculo del HCO_3 basal cuando el AG > 15 mEq/L y el HCO_3 no está elevado: permite identificar otros desequilibrios ácido-básicos asociados.
4. Aplicar fórmulas de compensación cuando:
   - pCO_2 normal con HCO_3 anormal
   - pCO_2 anormal con HCO_3 normal
   - pCO_2 aumentada con HCO_3 aumentado
   - pCO_2 disminuida con HCO_3 disminuido

Alteración primaria es metabólica en paciente ventilado no usar fórmulas
Alteración primaria es respiratoria se utiliza para evaluar HCO_3 basal.

Algoritmos

1. pCO_2 normal (Nl) y HCO_3 Nl
   - Se descarta trastorno ventilatorio
   - AG Nl se descarta trastorno metabólico
   - AG > 15 mEq/L se diagnostica acidosis y se debe calcular HCO_3 basal para confirmar diagnóstico de alcalosis metabólica asociada.
   - No se emplea fórmula de compensación.
2. pCO_2 Nl y HCO_3 bajo
   - Dx Acidosis metabólica. Y aplicar fórmula de compensación de si el paciente no está ventilado.
   - AG Nl la acidosis es hiperclorémica
   - AG> 15 mEq/L Ac. Met. Con AG > calcular HCO_3 basal para descartar AC por déficit o hiperclorémica.
3. pCO_2 Nl y HCO_3 aumentado
   - Dx Alc. Met. Y aplicar fórmula de compensación de si el paciente no esta ventilado
   - AG < 20 mEq/L confirmar alcalosis metabólica
   - AG > 20 mEq/L acumulación de AR asociada a alcalosis metabólica.
4. pCO_2 Alta y HCO_3 Normal
   - Dx Ac. Respiratoria
   - AG Nl Se descarta acidosis con AG > y se aplica fórmula de compensación para Ac. Resp. Para identificar Ac. hiperclorémica asociada.
   - AG > 15 mEq/L Ac con AG > se debe calcular el bicarbonato basal.
5. pCO_2 baja y HCO_3 Normal
   - Dx Alc. Respiratoria
   - AG Nl. Se descarta acidosis con AG > y se aplica fórmula de compensación para Alc. Resp. Para identificar alcalosis metabólica asociada.
   - AG > 15 mEq/L Ac con AG > se debe calcular el bicarbonato basal para confirmar dx. de alcalosis metabólica asociada.
6. pCO_2 Alta y HCO_3 Bajo
   - Dx Ac. metabólica asociada a acidosis respiratoria
   - AG Nl. Se descarta acidosis con AG > y se diagnostica acidosis hiperclorémica
   - AG > 15 mEq/L Ac con AG > se debe calcular el bicarbonato basal.
7. pCO_2 Baja y HCO_3 Alto
   - Dx Alcalosis metabólica asociada a alcalosis respiratoria
   - AG < 20 mEq/L Se confirma alcalosis metabólica asociada a alcalosis respiratoria
   - AG > 20 mEq/L Ac con AG > además de alcalosis mixta.
8. pCO_2 Baja y HCO_3 Bajo
   - Si pH < 7,40
     - Dx Acidosis metabólica y aplicar fórmula de compensación
     - AG Nl Acidosis hiperclorémica

www.medilibros.com

- AG > 15 mEq/L Ac con AG > se debe calcular el bicarbonato basal. Si es mayor de 22mEq ver cálculo de HCO_3 basal.
- Si pH > 7,40
  - Dx Alcalosis respiratoria
  - AG Nl Aplicar fórmula de compensación de alcalosis respiratoria
  - AG > 15 mEq/L Ac con AG > se debe calcular el bicarbonato basal. Si es menor de 22mEq ver cálculo de HCO_3 basal.

9. pCO_2 Alta y HCO_3 Alto
   - Si pH < 7,40
     - Dx Acidosis respiratoria
     - AG Nl aplicar fórmula de compensación de acidosis respiratoria
     - AG > 15 mEq/L Ac con AG > además de acidosis respiratoria. Si HCO_3 > 26 mEq/L ver cálculo de HCO_3 basal.
   - Si pH > 7,40
     - Dx Alcalosis metabólica y aplicar fórmula de compensación
     - AG < 20 mEq/L Se confirma alcalosis metabólica
     - AG > 20 mEq/L Acumulación de AR con alcalosis metabólica.

Ejemplos:

PH: 7,40; pCO_2:40 torr; HCO_3: 24 mEq/l; Na: 145 mEq/L; Cloro 100 mEq/L.

Al evaluar aisladamente cada uno de los datos del laboratorio puede dar la impresión de que el paciente no tiene trastornos del EAB. Sin embargo, aunque se pueden descartar los trastornos ventilatorios, el valor del AG es de 21 mEq/l. Esto sólo puede producirse por una acidosis metabólica con AG incrementado, la cual se acompaña de una alcalosis metabólica, motivo por el cual la concentración de bicarbonato es normal. La alcalosis metabólica se confirma al sumar el exceso de del resto de aniones (6 mEq/L) más el HCO_3 (24 mEq/L). Que da un bicarbonato basal de 30 mEq/L.

Ejemplo 2:

PH: 7,10; pCO_2:50 torr; HCO_3: 15 mEq/l; Na: 145 mEq/L; Cloro 100 mEq/L.

Se diagnostica una acidosis respiratoria con acidosis metabólica. El AG está aumentado (30 mEq/L), por lo que la acidosis metabólica es por aumento del AG. Sin embargo el HCO_3 basal es de 30 mEq/L (15 + 15) por lo que debemos aplicar la fórmula de compensación de acidosis respiratoria sostenida con resultado de 0 a 8 o sea que el bicarbonato desde 24 mEq/L puede aumentar hasta 32. Por lo tanto, el HCO_3 basal en 30mEq/L que tenía el paciente puede ser explicado por una compensación renal de la acidosis hipoventilatoria sostenida. De manera que este paciente tiene una acidosis respiratoria sostenida bien compensada por el riñón, a la cual se ha asociado una acidosis con incremento del resto de aniones.

Ejemplo 3:

PH: 7,15; pCO_2:15 torr; HCO_3: 5 mEq/l; Na: 140 mEq/L; Cloro 110 mEq/L.

Se diagnostica una acidosis metabólica. Al aplicar la fórmula de compensación de la acidosis metabólica teniendo en cuenta el HCO_3 real de 5 mEq/L, se obtiene pCO_2 esperada de 13,5 a 17,5 torr y el paciente tiene una pCO_2 de 15 torr, por lo cual se puede asumir que la hipocapnia se debe a una compensación ventilatoria de la acidosis metabólica. El AG esta aumentado (25 mEq/L), por lo que la acidosis metabólica es por aumento del AG. Sin embargo el HCO_3 basal es de 15 mEq/L esto indica que existe, además una acidosis hiperclorémica. De manera que este paciente tiene una acidosis metabólica mixta con adecuada compensación pulmonar.

Ahora si este paciente estuviese ventilado la hipocapnia puede ser producto de ésta y no se aplicaría la fórmula de compensación de la acidosis metabólica y con un HCO_3 basal de 15 mEq/L, se puede aplicar la fórmula de compensación de la alcalosis respiratoria sostenida y se obtiene que el valor esperado del HCO_3 para una pCO_2 de 15 torr se puede pensar que dicho paciente tenía una alcalosis respiratoria sostenida adecuadamente compensada por el riñón.

ACIDOSIS NEONATAL

La mayoría de los desequilibrios o alteraciones del estado ácido-base (EAB) en el período neonatal son secundarias a insuficiencia respi-

www.medilibros.com

ratoria, la que puede ocasionar acidosis respiratoria pura o acidosis respiratoria combinada con acidosis metabólica.

La transición rápida de la vida intrauterina a la extrauterina produce alteraciones metabólicas muy importantes, pero la mayoría de los recién nacidos atraviesan el trabajo de parto y el período de transición sin alteraciones del equilibrio ácido-base. Sin embargo, todos los recién nacidos tiene algún grado de acidosis en comparación con los valores considerados normales para el adulto. Así los valores de pH son menores y los valores de déficit de base son mayores en el período neonatal inmediato.

En algunos recién nacido enfermos puede aparecer acidosis metabólica de severidad moderada o grave durante las primeras horas de vida o durante cualquier otro momento del período neonatal. Las causas son múltiples pero, en general, pueden ser el resultado de influencias maternas adversas, alteraciones orgánicas o funcionales de órganos específicos y de errores congénitos del metabolismo. La acidosis metabólica acompaña a muchas condiciones como asfixia, choque, sepsis, enterocolitis necrotizante, enfermedades pulmonares, cardiopatías congénitas y otras. Todas ellas, además de la acidosis per se, pueden tener efectos importantes sobre la función cardiopulmonar del recién nacido por eso el tratamiento específico requiere identificar correctamente la alteración fisiológica subyacente ya que en muchos casos es importante la corrección de la acidosis. La acidosis aislada es rara pero prácticamente no presenta efectos adversos sobre el organismo y no requiere correcciones intempestivas si todos los parámetros hemodinámicas son normales

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica es el problema más frecuente, sobre todo en los recién nacidos críticamente enfermos. Se produce acidosis metabólica cuando hay descenso del pH, el HCO_3 será bajo y el exceso de base será negativo. La acidemia se define como una disminución de pH. La acidemia metabólica se caracteriza por un pH bajo en asociación con una concentración plasmática de HCO_3 baja y exceso de base negativo. Siempre que hay acidemia habrá acidosis. Sin embargo, puede existir acidosis sin acidemia. Esto se observa en los casos en que, aun con HCO_3 bajo y exceso de base negativo, el pH se mantiene normal debido a la compensación respiratoria. En este caso habrá acidosis sin acidemia.

Pueden existir acidosis por:

- Acidosis por incremento de ácidos ajenos al sistema amortiguador del bicarbonato, o acidosis con incremento del anión GAP.
- Acidosis por deficiencia primaria de bicarbonato, o acidosis hiperclorémica.
- Acidosis por aumento de ácido carbónico-CO_2, o acidosis respiratória.

Causas que generan acidosis metabólica en el recién nacido

1. Disminución de la perfusión
   a. Choque (hipovolémico, cardiogénico, séptico, distributivo)
   b. Asfixia.
   c. Hemorragia (Anemia)
   d. Insuficiencia respiratoria
   e. Persistencia del conducto arterioso
   f. Enterocolitis necrotizante
   g. Deshidratación
   h. Hipotermia
2. Pérdida del buffer extracelular
   a. Acidosis tubular renal proximal perdedora de HCO_3 (inmadurez)
   b. Diarrea
   c. Ileostomía
   d. Diurético
   e. Acidosis dilucional
3. Aumento del H extracelular
   a. Aporte inadecuado de alimentos
   b. Hipotermia
   c. Excesivo trabajo muscular
   d. Anormalidades metabólicas.

Acidosis con incremento del anión GAP

1. Acidosis láctica:
   a. Insuficiente aporte de oxígeno
   b. Hipoxia celular (asfixia, hipotermia, distrés respiratorio grave, sepsis)
   c. Trastornos sistémicos (Insuficiencia hepática y/o renal, neoplasias, convulsión, diabetes mellitus)
   d. Fármacos y toxinas (Etanol y metanol, salicilatos, biguanidas).

www.medilibros.com

   e. Errores congénitos del metabolismo (acidosis láctica primaria, acidemias orgánicas, deficiencia de piruvato carboxilasa, deficiencia de piruvato deshidrogenada, galactosemia, depósito de glucógeno tipo 1)
2. Acidosis tardía del prematuro
   a. Sulfatos y fosfatos
3. Insuficiencia renal aguda y crónica
4. Cetoacidosis
   a. Inanición
   b. Estados de intolerancia digestiva
   c. Fiebre, infecciones, tirotoxicosis
   d. Diabetes mellitus
   e. Errores metabólicos congénitos
5. Otras acidosis orgánicas por errores congénitos del metabolismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sistema respiratorio: Polipnea, hiperpnea, y respiración de kussmaul (amplia y dificultosa)

Sistema cardiovascular: Depresión de la contractilidad miocárdica (pH<7,20), aumento de catecolaminas circulantes.

Sistema nervioso: Depresión neurológica, trastorno de conciencia, convulsiones.

Cuando la acidosis es prolongada se produce disminución del crecimiento y de la mineralización debido a la acción de los huesos para neutralizar la acidosis.

Consecuencias de la acidosis

La acidosis agregada a la patología de base causa trastornos serios al organismo con alteración de la función cerebral (EEG anormal, se asocia a encefalopatía), miocárdica (incrementa la resistencia vascular pulmonar, reduce la contractilidad), pulmonar (en la asfixia inhibe la producción de surfactante, reduce la actividad diafragmática), induce precipitación de la bilirrubina y puede exacerbar el kernicterus, etc.

Evaluación del recién nacido con acidosis

- EAB: diagnóstico, severidad, evaluación del grado de compromiso y/o compensación respiratoria, detección de hipoxia.
- Antecedentes: Asfixia, cianosis, hipotermia, RPM, etc.)
- Examen clínico: patología de base, edad gestacional, perfusión, presión arterial, frecuencia respiratoria y cardíaca.
- Hemograma: anemia, infección.
- Electrolitos: K, Glucemia, Cl, evaluación de Anión GAP
- Orina: Diuresis, acidosis tubular (pH), Insuficiencia renal, olor, sustancias reductoras.
- Otros: NH_4, aminoácidos, ácidos orgánicos, ácido láctico.

Diagnóstico de la acidosis metabólica

Se deberá sospechar acidosis metabólica de acuerdo a la presentación clínica y los antecedentes predisponentes mencionados. La acidosis metabólica se confirma con la gasometría y se identifica la etiología por los antecedentes, exploración física, los laboratorios (electrolitos, función renal, lactato y aminoácidos en sangre y orina) y sospecha clínica.

Manejo de la acidosis neonatal

Ante un recién nacido con acidosis siempre debe recordarse que ésta es un síntoma. Se debe intentar identificar la etiología general y la específica. Siempre el valor de pH y de exceso de base debe relacionarse con la edad postnatal y con la patología de base. El objetivo es poder corregir la causa primaria en todos los casos. Se debe establecer si la acidosis se acompaña o no de acidemia (pH bajo) y, además de diferenciar la acidosis metabólica de la respiratoria, se debe identificar el grado de componente respiratorio si existiera. Si existe algún grado de componente respiratorio se deben utilizar medios respiratorios para la corrección si el pH es menor o igual a 7,15 - 7,20. Como medida general siempre se debe identificar el impacto metabólico sobre la compensación respiratoria. Para ello se debe recordar que por cada 1 mEq/l que desciende el bicarbonato la PCO_2 disminuye 1,2 torr y que una PCO_2 de 30 torr puede no ser una PCO_2 normal si el grado de acidosis metabólica es muy severo.

En general, las modificaciones leves del pH (pH = 7,25) no requieren intervención agudamente en el período neonatal, sobre todo si la acidosis es exclusivamente metabólica. Obvia-

www.medilibros.com

mente debe intentar explicarse por qué el pH se encuentra descendido y el exceso de base es anormal. Siempre debe realizarse una evaluación de cada caso individual y no considerar un pH o un exceso de base determinado como indicadores exclusivos del grado de gravedad o de la necesidad de corrección. Es importante evaluar las probables causas, el estado general del recién nacido, la función miocárdica previa y actual, la presión arterial, el hematocrito y la presencia o no de patología respiratoria. Si la perfusión está disminuida en forma global y el pH es menor o igual a 7,15 se puede considerar mejorar la perfusión por medio de expansores de volumen según los antecedentes, el cuadro clínico y la edad postnatal.

En el período neonatal la acidosis aislada nunca es grave y es muy difícil que ocasione alteraciones. Sin embargo, cuando la acidosis tiene una causa subyacente, es importante recordar que puede alterarse la función miocárdica y además dificultarse la posibilidad de acción de las drogas inotrópicas. Por ello, en estos casos suele ser útil la utilización del bicarbonato para la corrección del pH. En relación con el pulmón, se sabe que la acidosis ocasiona disminución de la perfusión y del flujo pulmonar con aumento de la resistencia vascular pulmonar, lo que es peor si existe hipoxia. Si existiese sospecha o posibilidad de hipertensión pulmonar persistente o hipoflujo pulmonar, el pH debe ser corregido rápidamente.

En la acidosis láctica por hipoxia tisular o celular y metabolismo anaeróbico secundario se apoyarán las funciones cardiovascular y respiratoria y se tomarán todas las medidas que permitan mejorar la entrega de oxígeno a los tejidos. Se atenderá especialmente a la hemoglobina del paciente. Debe evitarse la tentación de administrar bicarbonato a menos que el pH se mantenga inferior a 7,20, exista repercusión clínica desfavorable de la acidosis y no se espere una mejoría del paciente en las próximas horas a pesar del tratamiento enérgico de la causa.

El bicarbonato de sodio puede causar acidosis paradójica del SNC al estimular la producción de ácido láctico y disminuir la entrega de oxígeno a los tejidos. Su administración deja como secuelas un contenido de sodio corporal aumentado y una alcalosis metabólica cuando mejora el estado que produjo la acidosis con incremento del resto de aniones. Si se administra bicarbonato, se hará para obtener un bicarbonato de 10 mEq/l.

En los pacientes con aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos puede producirse acidosis hiperclorémica en una primera etapa ya que la función de los túbulos renales es muy sensible a la hipoxia. Cuando la situación progresa, se produce acidosis láctica. Si se calcula qué proporción de la bicarbonatemia se debe a deficiencia primaria de bicarbonato y qué proporción a la hiperlactacidemia, se podrá valorar mejor la cantidad de bicarbonato a administrar.

En los neonatos con acidosis tardía del prematuro, se reducirá el aporte proteico, se empleará leche con bajo contenido de caseína y puede ser necesario administrar alcalinizantes, preferiblemente por la vía oral.

Las acidosis tubulares renales pueden ocurrir con ciertas frecuencias, sobre todo en los prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional y es necesario diferenciarlas de la acidosis tardía del prematuro mediante el cálculo del anión GAP.

www.mediltibros.com

Se sospechará acidosis tubular renal distal si el pH de la orina se mantiene superior a 6,9 ya que en estos pacientes está afectada la acidificación distal. Si el pH de la orina desciende a menos de 5,5 se pensará que la acidosis tubular renal es proximal.

Administración de bicarbonato

La mayor parte del bicarbonato sódico se distribuye por el compartimiento del líquido extracelular y el valor 0,3 de la fórmula representa su volumen de distribución.

En la mayoría de las situaciones una corrección a un pH de 7,25-7,30 es suficiente. Por otra parte, durante la corrección de la acidosis metabólica, hay que prestar atención especial a un adecuado balance del potasio. La hipopotasemia sólo es evidente cuando el pH aumenta y el potasio retorna al espacio intracelular.

Las indicaciones de administración de bicarbonato no son precisas. Por esto el recién nacido debe ser valorado y revalorado críticamente antes de administrar bicarbonato o de

decidir que no se va a intentar corregir con la administración de bicarbonato. En general, el número de recién nacidos que realmente requieren bicarbonato es muy escaso. No se debe considerar a la acidosis como el problema de base y no se debe tratar solamente al síntoma. Además, casi ningún recién nacido requiere bicarbonato para su reanimación en sala de parto. El tratamiento en la mayoría de estos casos incluye solamente ventilación y oxigenación adecuada. Debe recordarse que casi todos los recién nacidos con asfixia perinatal presentarán algún grado de acidosis metabólica, pero que en muchos de estos casos dicha acidosis corrige espontáneamente con el tratamiento adecuado de base.

Además, en recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional y con hipoxia intrauterina crónica, si son controlados presentarán un grado de acidosis metabólica. Si la función hemodinámica, perfusión periférica y función renal son adecuadas, no debe corregirse esta acidosis con bicarbonato ya que ésta corregirá espontáneamente con el correr de las horas o días.

En general no se debe administrar bicarbonato si existe un componente respiratorio de la acidosis. Es necesario recordar aquí que no es sólo la PCO_2 de más de 60 la que generalmente contraindica el uso de bicarbonato, sino que una PCO_2 de 40 o incluso de 35, pero que sea inadecuada para el grado de acidosis existente, sería una contraindicación relativa de la utilización del bicarbonato. En estos casos se debe ventilar y ver si con esto solamente se logra el ascenso del pH a valores más cercanos a lo normal.

En general, existe cierto acuerdo en administrar bicarbonato en los casos en que el pH es menor o igual a 7,16, la PCO_2 es igual o menor a 30 torr y el exceso de base es de alrededor de -18 mEq/L con un HCO_3 de 8mEq/L después de la primera hora de vida. Sin embargo, también debe recordarse que con otros valores también puede estar precisamente indicada la utilización de bicarbonato y, por ello debe considerarse cada caso en forma individual, evaluando la edad postnatal y la patología de base.

El bicarbonato de sodio es el tampón mas utilizado, se debe administrar lento y diluido, y sólo al recién nacido con una acidosis metabólica documentada y con ventilación alveolar adecuada. La dosis utilizada es de 1 a 4 mEq / Kg., o por las fórmulas a) 0,3 x peso (Kg.) x (EB deseado-EB actual) o, b) 0,3 x peso (Kg) x (HCO_3 deseado-HCO_3 actual). Las presentaciones de bicarbonato tienen una concentración de 1mEq/ml (1 molar) la osmolaridad de esta solución es de 1800 mOsm. Esta solución debe diluirse solamente en agua destilada antes de ser administrada. La dilución recomendada para el bicarbonato 1 molar es la de preparar una solución que sea 0,5 molar. Para ello se diluye el volumen determinado de bicarbonato en un volumen igual de agua destilada (dilución 1:1). La infusión de bicarbonato debe ser muy lenta y nunca se debe administrar más rápidamente que 0,5mEq / Kg. / min.

Riesgos de la utilización del bicarbonato

Son muchos los riesgos que existen cuando se administra bicarbonato. Para disminuir la incidencia de complicaciones se debe diluir y administrar lentamente.

Cuando el bicarbonato se administra rápidamente puede producirse un desplazamiento brusco de agua del espacio intracelular al extracelular. Así puede producirse deshidratación del espacio intracelular y eventualmente hemorragia intracraneana. Además, al administrar bicarbonato se realiza en cierta medida una expansión del volumen extracelular, Si se administra bicarbonato, este aporte de sodio debe ser incluido en los balances y se debe cuidar de no realizar un aporte excesivo de sodio. Así, uno de los riesgos es la sobrecarga de sodio. Cuando el pH se corrige bruscamente se puede producir una disminución brusca del potasio plasmático; al aumentar el pH disminuye la concentración de iones hidrógeno y con ello disminuye la concentración de potasio plasmático. Además, con la corrección de la acidosis puede disminuir también bruscamente el calcio iónico, aun cuando la concentración de calcio total sea la misma. Esto se debe a que durante la acidosis la fracción de calcio que no está unida a proteínas o a otros iones es mayor. Al corregir la acidosis el calcio vuelve a combinarse y por lo tanto disminuye la fracción de calcio iónico. También al aumentar el

pH bruscamente se aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, lo que disminuye la entrega de oxígeno a los tejidos. Un último riesgo es el de la producción de la acidosis paradójica del sistema nervioso central. Esto se debe a que el bicarbonato atraviesa la barrera hematoencefálica y se convierte en CO_2, por lo que ocasiona, aun en presencia de un pH sanguíneo normal, la presencia de una acidosis respiratoria en el sistema nervioso central.

Dos riesgos serios son el omitir la valoración adecuada de problemas importantes y el riesgo de no querer usarlo cuando realmente está indicado, cuando esto sucede las consecuencias son graves y el recién nacido se deteriora seriamente.

ALCALOSIS METABÓLICA

La alcalosis metabólica se caracteriza por un incremento inicial de la concentración extracelular de bicarbonato, suficiente para alcanzar un pH arterial superior a 7,45. En el recién nacido, se debe a 2 factores fundamentales:

- La administración exógena de bases
- El aumento en la retención de bicarbonato por el organismo.

Sin embargo, en condiciones normales, los riñones son capaces de eliminar, sin esfuerzo alguno, toda cantidad de bicarbonato plasmático que supere el umbral renal para la reabsorción del mismo. De manera que se necesitan otras condiciones, además de la situación que origina la alcalosis metabólica, para que dicha alcalosis metabólica se mantenga.

Condiciones que perpetúan la alcalosis metabólica

1. Disminución de la velocidad de filtración glomerular: Está casi siempre relacionada con una contracción del espacio extracelular y tiene como consecuencia la disminución de la carga de bicarbonato filtrado hacia los glomérulos.
2. Hipocloremia: Una disminución de la posibilidad de reabsorber suficiente cloruro por los túbulos renales propicia la reabsorción del exceso de bicarbonato filtrado.
3. Hipopotasemia: Cuando no se puede secretar suficiente potasio en las porciones distales de la nefrona, se incrementa la secreción de hidrogeniones y la reabsorción de nuevo bicarbonato. Inducida por los diuréticos contribuye a la gravedad y al mantenimiento de la alcalosis metabólica al estimular la reabsorción de sodio, favorecer la secreción de hidrogeniones y la producción de amonio.
4. Aumento de la actividad mineralocorticoide: La aldosterona y otros minerales o corticoides estimulan la secreción de hidrogeniones en las porciones distales de la nefrona y también disminuyen la concentración de potasio en el líquido extracelular.

Causas de la alcalosis metabólica

5. Continúa aspiración gástrica, los vómitos persistentes, diarrea congénita
6. Tratamiento diurético (Displasia broncopulmonar)
7. Ciertas formas de hiperplasia suprarrenal congénita, el hiperaldosteronismo
8. El síndrome de Bartter
9. Administración de bicarbonato de sodio (HTPPRN)
10. Hipovolemia (fase diurética de la adaptación normal del período postnatal).

Manifestaciones clínicas

1. Hipoventilación pulmonar
2. Arritmias cardíacas: Taquicardia supraventricular y arritmias ventriculares
3. Desviación de la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda (disminución de la entrega de oxígeno a los tejidos)
4. Alteraciones neuromusculares: Fasciculaciones musculares, calambres, signo de tetania. Se deben al aumento de la liberación de acetilcolina y a la disminución del calcio iónico.
5. Alteraciones de conciencia: Confusión mental, letargo y estupor.

Tratamiento de la alcalosis metabólica

Determinar el Cl urinario, asociado al cuadro clínico lo cual permitirá establecer si la alcalosis es resistente o no al aporte de cloruros.

www.medilibros.com

La mayoría de alcalosis metabólicas del RN responden favorablemente a la administración de cloruros, pero es necesario tener en cuenta la posibilidad de que existan hipopotasemia o hipomagnesemia ya que pueden afectar la respuesta al tratamiento.

La administración de solución salina isotónica es la piedra angular en el tratamiento de la alcalosis metabólica del recién nacido.

Dado que la capacidad de excreción de bicarbonato no suele estar limitada en el recién nacido, la alcalosis metabólica que se debe sólo a la ganancia de bicarbonato debería resolverse rápidamente al suspender la administración del mismo.

La alcalosis metabólica también puede deberse a la pérdida del líquido extracelular que contiene desproporcionadamente más cloro que bicarbonato. Durante la fase diurética de la adaptación normal del período postnatal, los recién nacidos retienen más bicarbonato que cloro. No es necesario ningún tratamiento específico en estos casos porque con la estabilización del volumen extracelular y la recuperación posterior de la función renal, el equilibrio ácido-básico retorna rápidamente a los valores normales.

La alcalosis por contracción responde a la administración de solución salina al reponer el volumen intravascular y a los suplementos de potasio. Sin embargo, en otros trastornos, la resolución de la alcalosis requiere tratar el problema principal, como la disminución de la tasa de filtración glomerular o la elevación de la aldosterona.

En los lactantes sometidos a tratamiento prolongado con diurético, es más importante mantener los niveles de potasio por encima de lo que se pierde que intentar reponer el potasio una vez que se ha producido depleción intracelular. Por tanto, se recomienda proporcionar suplementos de cloruro potásico y controlar estrechamente los niveles en sangre de sodio, cloro y potasio para prevenir la aparición de estos problemas iatrogénicos tan frecuentes.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

Cuando se produce una disminución inicial de la PCO_2 y el pH arterial aumenta por encima de 7,45, se desarrolla alcalosis respiratoria. Es interesante observar que es el único trastorno ácido-básico simple en el que, al menos en el adulto, el pH puede normalizarse por completo con los mecanismos compensatorios.

En el recién nacido que respira de forma espontánea, lo más frecuente es que se produzca en situaciones de fiebre, sepsis, retención hídrica de los pulmones fetales, neumonía por aspiración leve o trastorno del sistema nerviosos central. En las unidades de cuidados intensivos neonatales, la causa mas frecuente de alcalosis respiratoria es el aumento de la ventilación alveolar secundaria a la hiperventilación del recién nacido intubado.

La experiencia sugiere una asociación entre hipocapnia y el desarrollo de leucomalacia periventricular y de displasia broncopulmonar en lactantes pretérmino ventilados, por lo que es importante evitar la hiperventilación durante la reanimación y la ventilación mecánica.

El tratamiento de la alcalosis respiratoria neonatal consiste en tratar específicamente el proceso subyacente que causa la hiperventilación.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

www.medilibros.com

Se produce acidosis respiratoria cuando hay un aumento primario de la $PaCo_2$ tras un empeoramiento de la ventilación alveolar, que induce un pH arterial inferior a 7,35. La acidosis respiratoria primaria es un problema frecuente en el recién nacido y entre las posibles causas se incluyen enfermedad de membrana hialina, neumonía por infección o por aspiración, conducto arterioso persistente con edema de pulmón, displasia broncopulmonar, derrame pleural, neumotórax o hipoplasia pulmonar. El incremento inicial de la PCO_2 es neutralizado por los tampones intracelulares no-bicarbonato. La compensación metabólica renal, en el recién nacido, está influida principalmente por la madurez funcional del transporte de bicarbonato en el túbulo proximal.

El tratamiento de la acidosis respiratoria está dirigido directamente a mejorar la ventilación alveolar y tratar el trastorno subyacente. En los recién nacidos enfermos, la ventilación adecuada se proporciona a menudo con ventilación mecánica.

LECTURAS RECOMENDADAS

Bernal Parra C, Jaramillo C. H., Deshidratación y otros trastornos hidroelectroliticos. En: Correa J, Gómez J, Paredes R. Fundamentos de pediatría, Tomo I Generalidades y neonatología, Ed. Corporación para investigación biológicas, Medellín, Colombia, 1999; 352 -353.

Davis I, Stork J, Avner E. Acid-Base physiology and disorder in the neonate. En: Avroy A. Fanarroff, Neonatal Perinatal Medicine diseases at the fetus and infant, Vol. 1, 7ma Ed., Ed. Mosby 2002; 627-633.

Maya H. Luis C., Acidosis metabólica grave. En: Quevedo A, Martínez Y, Duque J., Mejía J, Fundamentos de pediatría, El niño en estado crítico. Ed. Corporación para investigación biológica, Medellín, Colombia, 2001; 237-243.

Mesa R. Luis A. Alteraciones del equilibrio ácido-básico. En: Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y el recién nacido Vol. I, Ed. Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001; 480-509.

Royal Prince Alfred Hospital, Department of Neonatal Medicine Protocol Book, "Neonatal Acidosis", Septiembre 2005, En: www.neonatology.org.

Seri Istvan, Evans Jacquelin. Equilibrio ácido-básico y tratamiento hidroelectrolítico. En: Taeusch H W., Ballard R. Tratado de Neonatología de Avery, 7ma., Ed. Hartcourt, S.A. 2000; 386-393.

Sola A. Aspectos prácticos en la acidosis neonatal. En: Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y el recién nacido Vol. I, Ed. Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001; 510-51.

Manejo de líquidos y electrolitos en el recién nacido

6

Ricardo Sánchez Consuegra, MD

No se qué hacer, en el primer semestre
no cayó una gota de agua
y la cosecha joven se perdió,
ahora han llegado las lluvias,
pero tan fuertes, que se han inundado
los plantíos y se está perdiendo la cosecha.

Oído en alguna parte a un joven campesino

En México, un profesor de la especialidad de pediatría nos decía que para él las tres cualidades que nos convertían en pediatra eran: saber escuchar y tenerle paciencia a los padres porque así hacemos el 90% de los diagnósticos, saber atender un recién nacido porque sus padres siempre te lo agradecerán, y conocer el manejo de los líquidos en los niños porque es lo que te hará ganar el respeto de los demás pediatras.

Este capítulo de manejo de líquidos en el recién nacido pretende revisar someramente la fisiología del manejo hídrico del recién nacido y algunos de los trastornos electrolíticos más comunes, establecer algunos principios básicos y datos prácticos para el manejo de los líquidos y aportar algunas tablas con los requerimientos a tomar en cuenta para calcular los líquidos en los neonatos a diferentes edades gestacionales, proponiendo el pensar que cada recién nacido debe ser manejado individualmente, pues aunque dos neonatos al nacer pesen lo mismo, tengan la misma edad gestacional, hayan nacido el mismo día, con el mismo sexo y los haya atendido el mismo pediatra, su comportamiento individual va a ser diferente y es allí donde se ve la pericia del pediatra o neonatólogo, porque no existen recetas de cocina para mantener un buen balance hídrico, todo está en la capacidad de interactuar con el bebé.

Los principios de manejo en el recién nacido (RN) deberían ser similares a los de los niños mayores, pero la neonatología nos plantea una situación diferente en el manejo de los líquidos, debido a la serie de factores que deben tomarse en cuenta como: edad gestacional, peso, días de vida, pérdidas insensibles, diuresis horaria media, la presión arterial, si está recibiendo aporte por vía oral o no, si se le inicia o no electrolitos, si tiene ductus arterioso persistente o no, si posee alguna patología cardíaca o pulmonar, humedad, etc.

El cuidado del manejo de líquidos y electrólitos es esencial para el bienestar de los neonatos enfermos ya que una administración inadecuada de líquidos puede llevar a hipo/hipervolemia, hipo/hiperosmolaridad, alteraciones metabólicas y/o falla renal. En los recién nacidos a término (RNT) un exceso de líquidos se manifiesta con edema y anormalidades en la función pulmonar, en los recién nacidos pretérminos (RNP) se relaciona con apertura del ductus arterioso, insuficiencia cardíaca congestiva, hemorragia intraventricular, enterocolitis y/o displasia pulmonar Por lo que la meta es mantener un balance normal durante la recuperación de estos bebés (1-9).

Como se ha comentado en capítulos anteriores, el agua corporal total está dividida en dos compartimientos: líquido intracelular (LIC) y líquido extracelular (LEC). El LEC está dividido en agua intersticial y volumen plasmático, el cual es el compartimiento intravascular del LEC. El neonato tiene un exceso de agua corporal total al nacimiento, particularmente del líquido extracelular (LEC) el cual debe redistribuirse y excretarse. Esta excreción es rápida en el RNT pero se ve retarda en los RNT con distrés

respiratorio, esto sugiere que la redistribución y posterior excreción del liquido extracelular está muy ligada a la adaptación cardiopulmonar y no al aumento de la diuresis. Algunos estudios demuestran que la contracción del LEC es activada por el péptido natriurético atrial, hormona producida en las células miocárdicas (4-16).

Como características funcionales del riñón neonatal tenemos: una filtración glomerular reducida, capacidad limitada de excretar solutos, habilidad de concentración y dilución presente pero disminuida, valores de osmolaridad urinaria de 600-700 Osm/l, con una orina ácida con pH de 5,5, hipotónica, con una densidad hasta de 1015 y con escasa urea (1-8, 11, 16).

El sistema del renina-angiotensina está muy activo durante la primera semana después del nacimiento; así que van a estar elevados los niveles plasmáticos de angiotensina, aumento del tono vascular y de la aldosterona, que es un mineralocorticoide y tiene el potencial para modular la excreción y reabsorción tubular distal del sodio causando incapacidad para eliminar una carga grande o aguda del mismo, lo que puede llevara hipernatremia (1-8, 11, 16).

Durante el nacimiento se pueden aumentar los niveles de vasopresina y ésta se enfatiza más cuando el neonato sufre de dificultad respiratoria, asfixia, hemorragia intracraneana o ventilación con presión positiva (5, 7, 9, 17).

Es importante conocer la historia prenatal del recién nacido, ya que si se menciona oligohidramnios, puede estar asociado a disfunción renal congénita como poliquistosis o agenesia, la presencia de hipoxia documentada está relacionada con necrosis tubular aguda, entre otras situaciones que pueden alteran la función renal. Además que el uso de esteroides antenatales acelera la maduración tubular renal y confiere cierta protección contra los efectos de administrar sodio en los primeros 5 días de vida (4-8, 11, 18, 19).

La volemia en los neonatos cambia de acuerdo a la edad gestacional, en promedio es de 70 a 86 ml por kilo de peso siendo mayor en los RNP que en los RNT. En los RNP menores de 1200 gramos el 85 al 90% de su peso corporal es agua. En el RNT el 70 al 83% del peso es agua. El equilibrio hídrico se alcanza al existir igualdad entre la producción y conservación de líquidos y su eliminación. Después del nacimiento el peso corporal disminuye debido a contracción del LEC al aumentar sus pérdidas por el riñón. El LIC al parecer no varía. Sin embargo, el LIC se incrementa excediendo al LEC a los 3 meses de vida. Cualquier alteración en la disminución del LEC puede incrementar el riesgo de la persistencia del conducto arterioso (1-11, 16, 20, 114).

Volúmenes corporales			
	Agua total (%)	LEC	LIC
Feto	95	65	30
RN prematuro	85-90	45	40-50
RN término	75	40	35
2 años	60	25	35
Adultos	60	20	40

La superficie corporal del recién nacido es grande y disminuye con el aumento de tamaño; por lo que hay un exceso en las pérdidas insensibles de agua que puede exagerarse cuando al bebé se le añade otros factores como: edad gestacional baja, peso al nacer muy bajo y ser colocados en cuna de calor radiantes abiertas en lugar de usar incubadoras humidificadas con doble pared, por eso para los RNP extremos los volúmenes de líquidos son mucho más altos para mantener el LEC y el LIC, dentro de lo normal (1-9, 11, 14).

Los RNT pierden del 5 al 10% de su peso en la primera semana y los RNP del 5 al 15%, los de muy bajo peso para su edad gestacional pueden tener pérdidas mayores (4-9, 20, 21).

La eliminación de líquidos se efectúa de la siguiente manera:

Pérdida insensible	30-65 mL/kg/día (piel: 66%-pulmón: 33%)
Agua para formar orina	20-60 mL/kg/día
Agua en las deposiciones	0 - 10 mL/kg/día
Sudor	0
Crecimiento (*)	
* El metabolismo celular produce agua	
TOTAL:	50-135 mL/kg/día

El total de líquidos requeridos es igual a los líquidos de mantenimiento (pérdidas insensi-

bles + diuresis + agua en las deposiciones) más los líquidos de crecimiento, tomando en cuenta que los líquidos de mantenimiento representan un 70% de la ganancia de peso, quiere decir que para crecer entre 30-40 g/día se requiere de un 20-25 ml/día adicionales de agua (1-4, 6-11, 22).

Requerimientos de líquidos en el neonato pretérmino (ml/kg/día)				
Días	Peso en gramos			
	< 750	750-1000	1000-1500	> 1500
1-2	100-200	80-150	60-100	60-80
3-7	150-200	100-150	80-150	100-150
7-30	120-180	120-180	120-80	120-180

Requerimientos por día de líquidos en el neonato de término		
	Promedio	Máximo
Día 1	60-80 cc/kg/día	Máximo 75 cc/kg/día
Día 2	70-90 cc/kg/día	Máximo 80 cc/kg/día
Día 3	80-110 cc/kg/día	Máximo 90 cc/k/día
Día 4	90-130 cc/kg/día	Máximo 100 cc/k/día
Día 5	120-150 cc/kg/día	Máximo 120 cc/k/día
Día 6-7	120 cc/kg/día	Máximo 150 cc/k/día

PÉRDIDAS INSENSIBLES DE AGUA

Las pérdidas insensibles de agua son aquellas que no se pueden medir y consisten en agua evaporada a través de la piel (2/3) y del tracto respiratorio (1/3). Estas pérdidas varían de acuerdo a la edad gestacional y/o a la edad postnatal en días en forma inversamente proporcional. En los primeros días de vida, las pérdidas insensibles son el componente más grande de líquidos perdidos, después, cuando la carga renal de solutos aumenta, la cantidad de agua que los riñones necesitan para excretar esta carga aumenta (80-120 cal/kg/día igual a 15-20 mOsm/kg/día que significa que se necesitan entre 60-80 ml/kg/día para excretar los residuos) (1-11, 15, 21-23).

Pérdidas insensibles de agua aproximada en el primer día según peso	
500-750 gr	100-200 ml/kg/día
750-1000 gr	65-90 ml/kg/día
1000-1500 gr	40-60 ml/kg/día
>1500 gr	15-30 ml/kg/día

Aumentan las pérdidas insensibles de líquido			
Variable	<1000g	1000-2000	> 2000
Calor radiante	25-50	15-30	10-20
Fototerapia	30-45	30-45	15-30
Calor + Fototerap	55-95	45-75	25-50
T Ambiente > 35ºC	90-110	90-110	40-50
T Corporal > 38ºC	90-110	90-110	40-50
Actividad	10-20	20-30	50
Llanto	50	50	50

Disminuyen las pérdidas insensibles de líquidos			
Variable	<1000g	1000-2000	> 2000
Humedad máxima	15-20	15-20	5-10
Protector plástico	10-15	10-15	5-10
Respirador	15-20	10-15	5-10

Otros factores que aumentan las pérdidas insensibles (PI):

- Aumento de la frecuencia respiratoria
- Lesiones de piel
- Malformaciones quirúrgicas (gastrosquisis, onfalocele, defecto tubo neural)
- Aumento de temperatura corporal (cada grado aumenta 30% de PI)
- Aumento temperatura en el medio (cada grado aumenta 30% PI)
- Uso de cunas de calor radiante y fototerapia luz blanca: (50% aumento PI)
- Actividad motora incrementada: llanto: 50-70% incremento PI.

ELECTROLITOS

Sodio (Na^{++})

El sodio (Na^{++}) es el electrolito más importante del LEC y junto con el potasio (K^{+}) se inicia entre las primeras 24 a 72 horas de vida en dosis de 2-3 mEq/kg/día. Si el Na^{++} es mayor de 145 mEq/L no se debe iniciar el sodio, si el Na^{++} disminuye menos de 135 mEq/L, agregue 1-4 meq/k/día.

Como regla general, no se debe iniciar electrolitos, sobre todo el potasio, si el neonato no ha iniciado su diuresis (1-11, 14, 16, 19-25).

La hiponatremia o sodio menor de 130 mEq/L es causa de preocupación cuando el sodio sérico desciende hasta o menos de 125 mEq/L. Recuerde que esta hiponatremia normalmente es el resultado de la administración excesiva de agua libre y de las pérdidas insensibles. Sin

www.medilibros.com

embargo, sobre todo en el RNP o neonatos con pérdidas de sodio aumentadas, la inadecuada administración de sodio puede contribuir al desarrollo de hiponatremia.

La hipernatremia o sodio mayor de 150 mEq/L es causa de preocupación cuando el sodio sérico aumenta más de 155 mEq/L. La hipernatremia normalmente se ve en los primeros días de vida en el RNP de muy bajo peso al nacer y es el resultado de la administración inadecuada de agua libre para compensar las pérdidas insensibles elevadas. Muy raramente, la hipernatremia es el resultado de administración excesiva de sodio en la dieta o los líquidos intravenosos. Una causa común de administración excesiva de sodio es asociada con la administración de bicarbonato de sodio a los neonatos con hipertensión pulmonar o con acidosis metabólica en un esfuerzo para aumentar los niveles del pH sanguíneo.

Potasio (K^+)

La mayoría del potasio corporal se contiene en el compartimiento intracelular; por consiguiente, los niveles de potasio sérico no reflejan con precisión la relación con el potasio corporal total. Como regla general no administre potasio hasta que el neonato haya iniciado su diuresis o tener un potasio menor de 3,5 mEq/dl, entonces agregue 1-3 meq por kilo día (1-11, 14, 16, 19-25).

Los niveles de potasio sérico dependen del pH de la sangre, ya que el pH afecta la distribución de potasio entre LIC y el LEC. Una acidosis (pH bajo) lleva K^+ hacia fuera de la célula, mientras que la alcalosis (pH alto) hace el efecto contrario. Por consiguiente, la acidosis aumenta la concentración de potasio en la sangre, mientras la alcalosis bajará la concentración de potasio. Una regla útil es que por cada 0,1 unidad de cambio del pH se produce un cambio de 0,3-0,6 mEq/L en el nivel de potasio sérico.

La hipocalemia o nivel de potasio sérico menor de 3,5 mEq/L. A menos que el neonato esté recibiendo digoxina, la hipokalemia raramente es causa de preocupación hasta que el nivel de potasio sérico sea menor de 3,0 mEq/L. La hipocalemia es el resultado del uso de diurético crónico y falta de reposición de las pérdidas por sonda naso u orogástrica. Las manifestaciones en el EKG de hipocalemia incluyen una onda T plana, prolongación del intervalo de QT, o la aparición de ondas U. La hipocalemia severa puede producir arritmias cardíacas, íleos y letargo. Cuando es significativa, esta alteración se trata reemplazando intravenosamente u oralmente el potasio. La administración rápida de cloruro de potasio (KCl) no se recomienda porque se asocia con trastornos cardíacos que pueden amenazar la vida.

La hipercalemia o nivel de potasio sérico mayor de 6 mEq/L, medido en una muestra no hemolizada, es mucho más preocupante que la hipocalemia, sobre todo cuando los niveles de potasio sérico exceden 6c5 mEq/L, o si se han desarrollado cambios en el EKG. Las manifestaciones en el EKG de hiperkalemia son una onda T puntiaguda, como el dato más temprano hasta un QRS ensanchado, bradicardia, taquicardia, taquicardia supraventricular (TSV), taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular.

Las causas de hipercalemia incluyen salida de potasio por lesión de las células neuronales y hemólisis debido a hemorragia intraventricular, trauma, e isquemia intravenosa. Además, la acidosis severa y la excreción de potasio urinario disminuida contribuyen a las elevaciones en el potasio sérico. La hipercalemia puede ser uno de las manifestaciones más tempranas de hiperplasia suprarrenal congénita.

El tratamiento de la hipercalemia severa puede incluir a lo siguiente:

- No administrar potasio
- Gluconato de calcio a 100-200 mg/kg (1-2 mL/kg de 10% solución). Se administra en una infusión intravenosa (IV) lenta de 5-10 minutos.
- Alcalinización con hiperventilación o bicarbonato de sodio 1-2 mEq/kg IV.
- Solución polarizante de insulina mas dextrosa para llevar el potasio al LIC.
- Administrar medicamento excretores de potasio, tipo furosemida a 1 mg/kg IV o Kayexalate 1 g/kg en enema, (no usar productos que contengan sorbitol y no administrar oralmente). El efecto de estos medicamentos no se ven rápidamente.
- Diálisis puede ser usada para remover el potasio más rápidamente del cuerpo.

www.edilibros.com

Calcio (Ca^+)

Los niveles de calcio sérico total descienden en RNT de 10-11 mg/dL al nacimiento a 7,5-8,5 mg/dL, durante los primeros 2-3 días de vida. Aproximadamente 50% del calcio total están en forma ionizada y es la única forma biológicamente disponible de calcio. El valor del calcio ionizado, en lugar del valor total, se correlaciona mejor con las funciones del calcio, como la contractibilidad cardíaca. Por consiguiente, muchos centros confían actualmente más en la medición del calcio iónico (1-11, 14, 16).

La hipercalcemia raramente se observa en el neonato y se define como un calcio sérico total mayor de 11 mg/dL, o un calcio iónico superior a 5 mg/dL (1,25 mmol/L).

La hipocalcemia es más frecuente y se define como una concentración de calcio sérico total menor de 7 mg/dL, o una concentración del calcio iónico menos de 4 mg/dL (1 mmol/L). La manifestación temprana de hipocalcemia puede ocurrir dentro de los primeros 3 días en los RNP hijos de madres diabéticas mal controladas o neonatos con asfixia perinatal. Si el neonato es asintomático y tiene un nivel de calcio sérico total mayor de 6,5 mg/dL o un nivel del calcio iónico mayor de 0,8-0,9 mmol/L, debe vigilarse continuamente. Debe iniciarse la administración de calcio si el nivel de calcio sérico total es menor de 6,5 mg/dL o si el nivel de calcio iónico es menor de 0,8-0,9 mmol/L.

La hipocalcemia tardía es desarrollada después de la primera semana de vida y normalmente es asociado con niveles altos de fosfato sérico, incluyendo el hipoparatiroidismo, el uso de anticonvulsivantes maternos, y la deficiencia de vitamina de D. La deficiencia de vitamina de D normalmente se resuelve con la reducción de la carga de fosfato renal o la administración de vitamina D suplementaria.

El calcio puede usarse en dosis de 100-400 mg/kg/día en los primeros 3 días y de acuerdo a circunstancias y patología especiales.

Composición de electrolitos (mEq / Kg.)			
	Sodio	**Cloro**	**Potasio**
Feto	96	76	46
RN término	73,7	48-49,7	40
Niño	41,9-62,3	31,6	46-51.5

Dextrosa

La infusión de glucosa (IG) se inicia en dosis de 4-6 mg/kg/minuto (RNT de 3-5mg/kg/min., RNP de 5-6mg/kg/min). Se inicia con dextrosa en agua (DAD) al 10%, pero en neonatos menores de 1250 gr se puede iniciar con dextrosa en agua al 5% monitorizando su glicemia (1-11, 14, 16).

Para calcular la IG tenemos 2 formas:

1. IG = mg/min.de glucosa x peso en kg x 1000 / 1440 (60 (minutos en 1 hr) x 24hrs) = grs. de glucosa requeridos por día
2. IG = cantidad de líquidos en ml//kg/día / (1440 min/día / 100mg/cc Si DAD es al 10%) luego = cantidad de líquidos en ml// kg/día / 14,4.

Observe que a mayor volumen/kg/día la IG aumenta:

- 60 cc/Kg/día DAD 10% → IG = 4,1 (ver ejemplo abajo)
- 80 cc/Kg/día DAD 10% → IG = 5,5
- 100 cc/Kg/día DAD 10% → IG = 6,9
- 120 cc/Kg/día DAD 10% → IG = 8,3
- 150 cc/Kg/día DAD 10% → IG = 10,41.

www.medilibros.com

Con: 150cc/kg/d de DAD10% la IG es de 150/14,4 =10,41mg/kg/min, el cual supera el nivel que produce hiperglicemia en un RN, por lo tanto a volúmenes mayores de 120cc/kg/día, la concentración DAD no podrá ser del 10%, estos volúmenes se dan después del tercer día en los RNT y antes en los pretérminos menores de 1.250 grs.

La DAD para RNP con peso <1250 grs. se iniciarán con concentraciones iguales o menores del 10%, según el volumen administrado para evitar hiperglicemia y glucosuria. Por lo general, a volúmenes superiores a 110cc/Kg/d en RNP debe usarse DAD menor del 10%.
120 cc/kg/d DAD 10%→IG = 8.3 mg/Kg/min pero con DAD5%: IG= 4.1 mg/kg/min.
150 cc/kg/d DAD 10%→IG = 10,41 mg/Kg/min pero con DAD5%: IG = 5,2 mg/kg/min.

Ejemplo: un RN de 3,5 kg en su día 1 de vida, recibiendo 60cc/kg/día: 210cc/día dividido en 24 horas = 8,75cc/h. Si usamos DAD10% daremos 100 mg/cc, es decir 8,75cc/h x 100mg/cc = 875mg/h, dividido en 60 minutos de una

hora = 14,58 mg/min, dividido en 3,5 kg que pesa el paciente = 4,1mg/kg/min de infusión de glucosa. Así el cálculo puede simplificarse dividiendo el volumen/kg/d a ser administrado en 14,4. Estamos administrando 60cc/kg/d (primer día de este neonato): 60/14,4 = 4,1mg/kg/min.

Balance hídrico

Si queremos saber si estamos haciendo bien las cosas, todo neonato que ingresa a una unidad de cuidados intensivos para su correcto manejo de líquidos debe tener un control estricto de sus ingresos y egresos, pero además debe tener monitorizado todo signo que nos hable de alteración hemodinámica, tanto para deshidratación como para sobre hidratación. La monitorización de cada paciente debe incluir (1-14, 19-25):

- Peso diario del paciente cada 12 a 24 hrs
- Temperatura corporal y ambiental
- Coloración de la piel
- Llenado capilar
- Diuresis horaria media (normal 1-4 ml/kg/día)
- Presión arterial
- Frecuencia cardíaca
- Frecuencia respiratoria
- Estado de conciencia
- Presencia de vómitos
- Características de las deposiciones
- Perímetro abdominal
- Presencia de sialorrea o sangrados vía oral o rectal
- Edema Palpebral o corporal (si es local vigilar extravasación)
- Ganancias de peso > 30 grs por día o pérdida de peso > 30 grs día
- Densidad urinaria 1006 a 1012
- Osmolaridad urinaria y plasmática (2 Na + glucosa + BUN)
- Determinar electrólitos y gasometría de acuerdo a necesidades cada 12 a 24 hrs
- Tener en cuenta los ingresos de líquidos usados en la preparación de medicamentos, lavados de vías venosas, bolos, hemoderivados, etc.
- Si se está dializando, balance de la misma
- Pérdidas por sonda orogástrica, drenajes, fístulas del tracto digestivo, se reponen centímetro a centímetro IV con lactato de Ringer (Hartman) o solución salina normal con potasio al 4% (2 cc de Katrol en c/100 de SSN) c/6 hora
- Ajustar el aporte hídrico al menos dos veces al día.

En general, para un balance hídrico adecuado debemos tomar en cuenta lo siguiente: el agua para mantenimiento de un recién nacido a término es aproximadamente 90 cc/kg/día. Este mantenimiento provee solamente la cantidad necesaria para mantener una hidratación normal, sin embargo, la mayor parte de los RN pueden tolerar una cantidad mayor de líquidos al igual que los adultos. Esto permite incrementar el aporte calórico que necesita el recién nacido sano para crecer.

De acuerdo a lo anterior, uno puede ajustar los requerimientos básicos de 90cc/kg/día, 30 de los cuales son pérdidas insensibles y 60 son pérdidas renales (1-9).

a. En los primeros días de vida, debido a la función renal disminuida, estimamos la mitad de las pérdidas renales o 30 cc/kg/día. De esta forma obtenemos: 30 cc por pérdidas renales + 30 cc por pérdidas insensibles = 60 cc/kg/día en el RNT.
b. En el niño menor de 1200 g, se duplican las pérdidas insensibles. El cálculo de líquidos de mantenimiento para un RNP en las primeras 48 horas de vida sería 60 cc de pérdidas insensibles + 60 cc de pérdidas renales.
c. El valor de 60 cc/kg de peso corporal por pérdidas renales se aplica si los solutos son dados en cantidad normal de leche materna, o, mantenimiento de electrolitos. Si recibe formula con base en leche de vaca, las pérdidas renales de agua serán 90 cc kg/día. Para neonatos con humidificación del 100%, como la obtenida con administración de 02 en Hood o ventilador, las pérdidas insensibles pulmonares no se cuantifican (estas representan aproximadamente la mitad de las pérdidas insensibles totales) y deben ser sustraídas del cálculo total en los niños de muy bajo peso al nacer (<1000 grs.), en quienes si están en cuna radiante abierta se recomienda cubrirlos con una sabana plástica para disminuir pérdidas insensibles.

www.medilibros.com

Las estimaciones anteriores se pueden representar en la siguiente tabla:

Balance de líquido por kg de peso corporal

	Término	Prematuro
Pérdidas insensibles	30	60
Pérdidas renales	60	60
Basales	90	120
<48 horas de edad ajustar pérdidas renales	-30	-30
Fototerapia o calor radiante	+10 a +30	+10 a +30
Terapia respiratoria	-10	-20
Alimentación con fórmula	+30	+30

Tsang y cols en 1993, en el libro Nutritional Needs of The Preterm Infant, ofrece recomendaciones para el manejo de líquidos en RN menores de 1.500 gramos de la siguiente manera (4-6, 26).

Objetivos:

1. Espere pérdida de peso durante los primeros 3-5 días
2. Mantener concentraciones séricas normales de electrolitos
3. Evite oliguria <1,0 mL/kg/h.

Fase 1: **Transición** durante los primeros 3-5 días de vida, se caracteriza por:

1. Grandes pérdidas por evaporación transcutánea.
2. Pérdidas renales por el exceso de agua y sal contenidas en el espacio extracelular.

Peso al nacer (gramos)	Pérdida de peso esperada (%)	Aporte hídrico (ml/kg/día)	Na (mEq/kg/día)	Cl (mEq/kg/día)	K (mEq/kg/día)
<1000	15-20	90-140	0.0	0.0	0.0
1000 - 1500	10-15	80-120	0.0	0.0	0.0

Fase 2: **Estabilización** para mantener el peso al nacer durante aprox. 10-14 días. La ganancia de peso no es una prioridad, (nutrición parenteral y enteral se avanzan lento).

Peso al nacer (gramos)	Pérdida de peso esperada (%)	Aporte hídrico (ml/kg/día)	Na (mEq/kg/día)	Cl (mEq/kg/día)	K (mEq/kg/día)
<1000	0	80-120	2 , 0 - 3,0	2,0	1 , 0 - 2,0
1000 - 1500	0	80-100	2 , 0 - 3,0	2,0	1 , 0 - 2,0

Fase 3: **Crecimiento estable** tercera semana objetivo igualar velocidad de crecimiento intrauterino.

Ganancia de peso (g/kg/día)	Volumen parenteral (ml/kg/día	Volumen enteral (ml/kg/día)	Na (mEq/kg/día)	Cl (mEq/kg/día)	K (mEq/kg/día)
15-20	140-160	150-200	3,0-5,0	3,0-5,0	2,0-3,0

Otra forma recomendada en RN severamente enfermo para el balance, es:

- Cálculo de pérdidas insensibles (PI) o ganancias insensibles (GI)
- Ingresos-volumen urinario + disminución de peso = PI o GI
- Ingresos - volumen urinario - aumento de peso = PI o GI

Nota: Pérdidas importantes por SOG, colostomía, etc., se agregarán al volumen urinario.

Ejemplos:

1. RNP 35 semanas, 2000 gr de peso, primer día de vida. El peso aumentó a 2.050 gr (25 g/kg/día). Se aportaron 110 ml/kg/día. Volumen urinario 24 ml día (12 ml/kg/día). Pérdidas insensibles (PI): 110 (Ingresos) - 12 (Diuresis) - 25 (ganancia de peso) = 73 PI con aumento de peso:
   - Ingreso-egreso (110-12) = 98 cc/kg/día.
   - Se esperaría un aumento de peso de 98 g/kg/día pero el RN solo aumenta 25 g/kg/día
   - La diferencia (98-25) de 73 ml/kg/día constituyen las pérdidas insensibles.
   - Necesidades basales: 12 (Diuresis) + 73 (Pérdidas Insensibles) = 85 ml/kg/día
   - Conducta: Disminuir aporte dando un valor inferior de las pérdidas insensibles. Controlar diuresis.
2. RN con EMH, cuna de calor radiante (abierta) y ventilación. Peso al nacer 1.400 gr desciende a 1.320 gr (57 g/kg/día) o 5,7% peso corporal. Aporte recibido: 75 cc/kg/día. Volumen urinario: 24 cc/kg/día. Pérdidas Insensibles = 75 (Ingresos) – 24 (Diuresis) + 57 (pérdida de peso) =108
   PI con descenso de peso:

www.medilibros.com

- Ingreso-egreso (75 - 24) = 51 ml/kg/día
- Se esperaría un aumento de peso de 51 g/kg/día pero el RN disminuyó 57 g/kg/día.
- La suma (51 + 57) da 108 ml/kg/día constituyen las pérdidas insensibles.
- Necesidades basales: 24 (Diuresis) + 108 (Pérdidas Insensibles) = 132 ml/kg/día.
- Conducta: Aumentar aporte administrando las PI más la mitad del volumen urinario.

PREMATURO EXTREMO Y ESTADO HIPEROSMOLAR

En el prematuro extremo, menor de 28 semanas de gestación y de 1.000grs de peso al nacer, hay que extremar este monitoreo, debido a los factores fisiológicos y ambientales que complican el manejo de líquidos y electrólitos ya que en la primera semana de vida se encuentran en riesgo de padecer un síndrome de deshidratación relacionado con hipernatremia, hiperglicemia, oliguria e hiperpotasemia. Una vez instaurado este síndrome, la administración excesiva de líquidos puede causar una aceleración de hiperglicemia y lesión del sistema nervioso central.

Los factores más importantes en la producción de este síndrome hiperosmolar en el prematuro extremo son:

a. La evaporación transcutánea de agua, debido a la inmadurez de la capa córnea externa de la epidermis.
b. La función renal limitada y la expansión del LEC, demostrado porque estos neonatos tienen una excreción fraccional extremadamente elevada de sodio, pero son incapaces de excretar sodio endógeno excesivo.
c. La insuficiencia y resistencia a la insulina hace que infusiones de dextrosa mayores de 6 mg/kg/min. puedan causar hiperglicemia.
d. La agresión final puede ocurrir cuando el médico tratante, por corregir este evento, aumente la administración de líquidos sin reducir la concentración de sodio y glucosa.

La recomendación de líquidos en los bebés prematuros es iniciar con volúmenes altos, pero cada caso debe ser individualizado y tener un monitoreo cuidadoso para evitar este tipo de síndrome, previendo el disminuir las pérdidas insensibles con el uso apropiado de cubiertas plásticas o sábana de Saran, incubadoras cerradas con control de humedad, peso cada 8 a 12 hrs, electrolitos, concentración de glucosa y restricción de sodio durante la primera semana.

Iniciar líquidos a (80-100 ml/kg/día) con una infusión de glucosa a 5 mg/kg/min bajo una observación clínica continua que de como resultado una pérdida de peso total del 20%, con un neonato hemodinámicamente estable, con diuresis mayor de 0,5-1 ml/kg/hr, es la recomendación para evitar el síndrome hiperosmolar (1-3, 7-9).

Cuándo restringir líquidos:

- No hubo descenso o peso aumenta en los tres primeros días.
- Edema corporal con parámetros hemodinámicas normales.
- Na sérico <130 mEq/L después de verificar aporte adecuado de Na.
- Volumen urinario > 4 ml/kg/hora previa evaluación de uso de diuréticos y descartando fase poliúrica de insuficiencia renal.
- Síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, ductus arterioso permeable, insuficiencia renal, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Estos pacientes requieren un seguimiento estricto.

Cuando aumentar necesidades de líquidos:

- Na sérico >=147.
- Descenso de peso corporal cercano al 15 % del peso de nacimiento o más del 3-4% en un día durante los primeros días.
- Incrementa diuresis con apariencia clínica de deshidratación.
- Según balance.
- Diuresis escasa < de 0,5 ml/kg/hora con densidad alta después de descartar: DAP, EMH en su fase aguda, insuficiencia cardíaca, BUN bajo, NA bajo, SIHAD, tercer espacio.

www.medilibros.com

- Gastroquisis, RNP menores de 1Kg, fototerapia (aumenta 10-20% las necesidades), enfermedad diarreica aguda.

CONCLUSIONES

Metas del manejo de líquidos en los recién nacidos es (1-11, 18-20, 23, 25, 27):

a. Permitir una pérdida gradual del peso en la primera semana, 5-6% a las 48hrs y un 12 a 15 % al final de la primera semana.
b. Mantener la diuresis horaria por encima de 1ml/kg/día.
c. Prever según la edad gestacional que las pérdidas insensibles pueden ser altas.
d. Si las pérdidas insensibles más la diuresis son mayores a los líquidos administrados, la pérdida de peso puede ser mayor de lo deseado y esto puede ocurrir más rápidamente en el neonato pretérmino de muy bajo peso al nacer.
e. No se requiere administrar sodio hasta que se redistribuya el volumen extracelular, esto puede producir hipernatremia ya que la pérdida a través de la piel es esencialmente agua libre.
f. Los requerimientos de glucosa son variables.
g. El reconocimiento del volumen intravascular inadecuado puede ser difícil y se ha visto que solo un tercio de los niños agudamente enfermos muestran signos evidentes de deshidratación.
h. El niño oligúrico debe ser manejado optimizando el volumen intravascular, el gasto cardíaco, la oxigenación tisular y la perfusión periférica, aún en casos de pérdida de sangre, la solución salina normal es la recomendada para el soporte agudo del volumen intravascular.
i. Indicar líquidos es sobre todo un juicio clínico y es flexible a los cambios clínicos del neonato.
j. La administración excesiva de líquidos y electrolitos tempranos está relacionada con displasia broncopulmonar.
k. Desde el momento del nacimiento se debe monitorizar el balance hídrico y electrolítico del neonato.

Si y No del manejo del manejo de líquidos en los recién nacidos:

a. No de furosemida en forma rutinaria con las transfusiones de glóbulos rojos porque la transfusión de glóbulos rojos no lleva a sobrecarga de volumen a los RNP extremos.
b. No use dosis repetidas de furosemida en el niño oligúrico; en el niño no oligúrico las dosis deben ser administradas a intervalos de 24hrs cada una, ya que el aclaración de la furosemida es bajo y la vida media plasmática excede las 24 hrs en neonatos menores de 31 semanas de gestación, las dosis repetidas lleva a acumulación e incrementa el riesgo de ototoxicidad, nefritis intersticial y persistencia del ductus.
c. No restrinja la administración de líquidos en forma rutinaria aunque haya datos de ductus persistente, hágalo sólo cuando haya evidencia de sobrecarga, la restricción de rutina puede disminuir el aporte calórico y comprometer la nutrición del neonato.
d. Pregúntese si su meta de hidratación es para: mantenimiento o nutrición, cuando considere un cambio en la administración de los líquidos, recuerde el manejo de líquidos de mantenimiento es en la fase de adaptación postnatal. Una vez superada ésta, el cálculo de los líquidos debe tomar en cuenta el crecimiento y un adecuado aporte de Na^{++}.

www.medilibros.com

Por todo lo anterior, no podemos recomendar un régimen exacto o didáctico que se adapte para cada situación en el manejo de los líquidos en el recién nacido, debido a todos los factores que hay que tomar en cuenta, pero una forma racional de iniciar lo líquidos sería determinando la suma de las pérdidas por diuresis mas las pérdidas insensibles siendo razonable iniciar con dextrosa al 10% con un monitoreo estricto que permita detectar rápidamente la necesidad cambios en el cálculo de los líquidos (4-6).

Ejemplos finales (6, 9):

1. Un recién nacido prematuro extremo. En un neonato de 27 semanas de gestación, el cual está ventilado en una incubadora cerrada con una humedad del 80% antes de presentar su primera diuresis, se debe iniciar líquidos a

60ml/kg/día para prevenir pérdidas insensibles; si el mismo neonato se colocara en una cuna abierta de calor radiante, los líquidos podrían iniciarse a 120ml/kg/día, la glucosa se calcula con DAD al 10% para cubrir sus necesidades energéticas y no se inician electrolitos hasta iniciar la diuresis.

2. Un neonato de 27 semanas de gestación, en buenas condiciones pero ventilado por distrés respiratorio. Recibió una dosis de surfactante y a las 8hrs sus requerimientos de oxígeno bajaron de 100% a 40%. Su peso al nacer, 800 grs. Y fue colocado en una incubadora cerrada con humedad al 80%, se manejó con línea arterial y venosa umbilical y un catéter periférico.

Datos clínicos ejemplo 2					
	Na (mmol/L)	Urea (mmol/L)	Peso (g)	Orina ml/k/h	Acidosis metabólica
0hrs	137	3,8	880	--	--
8hrs	139	--	--	4	No
24hrs	142	9,2	840	5,8	No
32hrs	156	8,3	--	7,1	Si
48hrs	148	5,3	910	4,8	Si

¿Cómo manejaría los líquidos iniciales? (ver tabla de datos clínicos)

Los líquidos iniciales se manejaron con dextrosa al 10% a 60ml/kg/días, a las 8 hrs. Los líquidos fueron aumentados a 90ml/kg/día debido a la diuresis horaria alta. El neonato permanece estable en las siguientes 16 hrs. En la evaluación de las 24 hrs mostró un aumento del sodio y disminución de peso continuando con la diuresis horaria elevada. Los líquidos se incrementaron a 120 ml/kg/día, sin embargo 8 hrs después, el sodio era de 156mmol/L y el neonato tenía una acidosis metabólica. Se pasó un bolo de solución salina normal al 0,9% y el total de líquidos se incrementó a 150ml/kg/día. El neonato permaneció relativamente estable y fue revalorado a las 48 hrs. Después del nacimiento, en este momento el sodio era normal, la diuresis horaria era alta pero menor que antes y estaba con mayor acidosis metabólica. Debido a esto, los líquidos fueron aumentados a 180ml/kg/día. Después, el paciente continuó estable sin necesidad de mayores cambios respecto a sus líquidos.

Puntos importantes del ejemplo 2: aunque el paciente era supervisado estrechamente, los aumentos en los líquidos que se prescribieron no estuvieron al ritmo de sus necesidades. Éste es un problema común de negación para aumentar el volumen de líquidos por el temor a sobrecargar al paciente con líquidos, pero en este caso llevó a la deshidratación. La dificultad de mantener el equilibrio hídrico se debió a una diuresis postnatal muy temprana, y probablemente a una humedad baja en el ambiente debido a la necesidad de abrir la incubadora para llevar a cabo los controles, aunque la incubadora fue fijada para 80% de humedad.

3. Un recién nacido de término asfixiado. Un neonato de término fue obtenido después de un parto difícil por distocia de hombro. El neonato requirió extensa reanimación al nacer, con apgar, de 0 al 1 min y 4 a los 5 min. Él empezó a hacer esfuerzos respiratorios irregulares a los 10 min y fue extubado 2 hrs después del nacimiento. En ningún momento hubo evidencia clínica de crisis convulsiva. Los resultados de sodio, urea y creatinina, junto con el peso y la diuresis diaria, se describen en la tabla adjunta. El primer control de electrolitos fue recabado a las 12 hrs después del nacimiento y los siguientes con intervalo de 24 hrs. Además, el neonato tenía una coagulopatía que respondió a una dosis única de plasma fresco congelado y sus enzimas hepáticas estaban elevadas.

www.medilibros.com

Datos clínicos ejemplo 3				
Día	Na (mmol/L)	Urea (mmol/L)	Peso (g)	Orina ml/k/h
1	145	6.7	3.990	0,06
2	136	14,4	3.870	40,6
3	138	18,0	4.030	5,80.8
4	139	20,3	4.140	7,10.9
5	140	22,3	4.170	4,81.2
6	142	21,7	4.125	1,7
7	138	20,2	4.090	2,1
8	141	18,7	4.090	2,6
9	138	17,6	4.010	3,3
10	140	16,8	4.045	3,1

¿Cómo manejar los líquidos iniciales? (Ver tabla de datos clínicos)

Debido a la naturaleza del nacimiento, se esperaría que este neonato tuviese un grado de lesión renal, los líquidos se iniciaron a 40ml/kg/día. La

lesión renal fue confirmada y en el segundo día el peso del bebé bajó levemente, la diuresis horaria se mantuvo baja y los resultados de electrolitos fueron los esperados así que no se modificó nada. Lo mismo se presentó para los siguientes 2 días. Aunque el neonato aumentó levemente su peso, éste no fue excesivo, la diuresis se mantenía baja pero no para aumentar sus líquidos. En el día 5, la diuresis mejoró levemente y el neonato bajó de peso, lo cual hizo pensar que la diuresis iba ya a mejorar y se le aumentaron los líquidos a 60ml/kg/día, lo mismo se vio el día 6 y se aumentaron los líquidos a 80ml/kg/día. En los siguientes 3 días, los líquidos se fueron aumentando lentamente hasta 120ml/kg/día. El neonato permaneció estable después de este punto mejorando su diuresis.

Puntos importantes del ejemplo 3: en neonatos donde se puede anticipar algún posible problema renal, los líquidos deben ser restringidos tempranamente, es más fácil aportar líquidos más tarde, que tratar de remover una sobrecarga en un neonato con lesión renal. Se debe tener un monitoreo continuo en los ingresos y egreso en este tipo de pacientes. En este ejemplo se pudo haber aumentado los líquidos antes del día 5, pero se prefirió ser cauteloso y esperar, monitorizando la diuresis debido a la posibilidad de necrosis tubular aguda, esta cautela valió la pena y no s e forzó el riñón del neonato ni se sobrecargó de líquidos.

REFERENCIAS

1. Namasivayam Ambalavanan. Fluid, Electrolyte, and Nutrition Management of the Newborn. eMedicine Specialties > Pediatrics> Neonatology Last Updated: 2002.
2. Edward F. Bell, MD and Michael J. Acarregui, MD, Fluid Therapy in the Neonato Iowa Neonatology Handbook: Fluid Management The Micropremie: The Next Frontier, 99th Ross Conference on Pediatric Research, Columbus, OH, 1990. Last modification date: Wed Sep2010:31:542006// www.uihealthcare.com/depts/med/pediatrics/Iowaneonatologyhandbook/fluidmanagement/therapy.html
3. Edward F. Bell, MD and Michael J. Acarregui, MD, Fluid Therapy in the Neonato Iowa Neonatology Handbook: Fluid Management The Micropremie: The Next Frontier, 99th Ross Conference on Pediatric Research, Columbus, OH, 1990. Last modification date: Wed Sep2010:31:542006URL: http://www. uihealthcare. com/depts/med/pediatrics/Iowaneonatolo gyhandbook/ fluidmanagement/management.htm
4. Neena Modi. Clinical implications of postnatal alterations in body water distribution. Seminars in Neonatology 2003; 8: 301-306.
5. Modi Neena. Management of fluid balance in the very immature neonato. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: F108–F111 (www.archdischild.com).
6. Gary Hartnoll. Basic principles and practical steps in the management of fluid balance in the newborn, Seminars in Neonatology 2003; 8: 307-313.
7. Costarino A, Baumgart S. Tratamiento con líquidos y electrolitos en el prematuro críticamente enfermo. Clínicas pediátricas de Norteamérica, Ed. Interamericana 1986; 1: 159-185.
8. Mesa RL, González AM. Manejo del equilibrio hidrosalino en el recién nacido. En: Sola A y Rogido M. Cuidados especiales del feto y el recién nacido. Ed. Científica Interamericana, Buenos Aires 2001; 1: 424-460.
9. Oh W. Balance hidroelectrolítico en el recién nacido de bajo peso. En: Sola A y Rogido M. Cuidados especiales del feto y el recién nacido. Ed. Científica Interamericana, Buenos Aires 2001; 1: 461-479.
10. UCSF Children Hospital. Fluids and Electrolytes. En Intensive Care Nursery House Staff Manual 2004: 56-64.
11. Guías Unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal. E.S.E Hospital Pediátrico de Barranquilla 2006: 247-258.
12. Rivera C Sandra. Control de líquidos administrados y eliminados. En: guías para manejo de urgencias, Capítulo II, Clínica Fundación Valle del Lili, Cali; 1357-1355.
13. Muñoz AM, Jaime ML, Pérez GA, García BA, Gómez LA. Fluidoterapia intravenosa en urgencias y emergencias. Hospital Clínico-Universitario de Málaga.
14. Líquidos y electrolitos. En: Gomella T, Cunningham M, Eyal F, Zenk K. Neonatología. Ed. Panamericana, Uruguay, 4ta edición. Capitulo 7, 1999; 80-88.
15. Roberts KB. Líquidos y electrolitos: hidratación parenteral. Pediatric review 2001; 22: 380-7.
16. Nutrición y metabolismo: En: Jasso Luis. Neonatología. Tercera edición, Ed. Manual moderno, México D.F., 1986; 120-127.
17. Gerigk M, Gnehm HE, Rascher W. Arginine vasopressin and renin in acutely ill children: implications for fluid therapy. Acta Paediatr 1996; 85: 550-3.
18. Hartnoll G, Modi N, Betremieux P. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation in 25-30 week gestational age infants: effects on cardiopulmonary adaptation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 85: F29-32.
19. Costarino AT, Gruskay JA, Corcoran L, et al. Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: a randomised, blind therapeutic trial. J Pediatr 1992; 120: 99-106.
20. Hartnoll G, Betremieux P, Modi N. The body water content of extremely preterm infants at birth. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 83: F56-9.
21. Hartnoll G, Betremieux P, Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25–30 week gestation infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 82: F24-8.
22. Normas de neonatología, manejo de líquidos en el recién nacido, Clínica SaludCoop.
23. Agren J, Zelenin S, Hakansson M, et al. Transepidermal water loss in developing rats: role of aquaporins in the developing skin. Pediatr Res 2003; 53: 558-65.
24. Harpin VA, Rutter N. Sweating in preterm babies. J Pediatr 1982; 100: 614-619.
25. Shaffer SG, Meade VM. Sodium balance and extracellular volume regulation in very low birth weight infants. J Pediatr 1989; 115: 285-90.
26. Guías servicio de recién nacidos, Hospital Dr. Sotero del Río, SSMSO, 2001.
27. Brion LP, Soll RF. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2001; 2: CD001454.

III. Fisiología y trastornos del agua

Composición de los líquidos corporales

7

Nelson Orta Sibu, MD; Valerio Coronel, MD

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente 50% de la masa corporal total del ser humano está constituida por agua, el cual es el solvente ideal. El agua está distribuida en dos grandes compartimientos orgánicos, a saber: el espacio intracelular y el espacio extracelular. Este último, a su vez, se divide en dos subcompartimientos: el espacio intersticial que circunda las células, y el espacio intravascular que contiene la sangre circulante, que forma la denominada volemia, con su parte líquida o plasma y los elementos figurados de la sangre. Existen además otros tres espacios de menor cuantía y dimensión que contienen:

a. El agua contenida en el tejido conectivo, cartílago y tendones;
b. El agua unida a la matriz ósea;
c. El espacio conocido como transcelular o ciscelular, el cual contiene las secreciones digestivas, sudor, líquido cefalorraquídeo y los pequeños volúmenes de los fluidos pleural, sinovial e intraocular.

Es importante recordar que las células (espacio intracelular) y el intersticio (espacio intersticial) están separados por la membrana celular y, por otra parte, el intersticio y la sangre (espacio intravascular), están separados por la pared capilar o pared vascular.

El intercambio de sustancias entre los espacios es fundamental para mantener las funciones vitales. Por ejemplo, la glucosa y el oxígeno son incorporados a las células por la sangre, vía líquido intersticial, mientras que productos de desecho del metabolismo celular, como el dióxido de carbono y productos azoados, (tales como la urea o el nitrógeno ureico), difunden al espacio intersticial y a la sangre y luego son eliminados por vía pulmonar o por vía renal.

COMPOSICIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES

El contenido porcentual de agua total del organismo varía con la edad; en los adultos tiene un rango de 50-60 % del peso corporal total. En relación a los niños, el porcentaje varía de acuerdo a los grupos etarios: así, en los recién nacidos es de aproximadamente 75%; en los lactantes menores (niños hasta 12 meses de edad), 65% y en los niños de 1 a 10 años, aproximadamente 60%. A partir de esta edad, los cambios son mínimos hasta llegar a la edad adulta. Antes de la pubertad no existen diferencias en el contenido del agua en relación al sexo, pero a partir de esta edad existe mayor contenido de agua en el varón. A medida que el individuo avanza en edad, la proporción de agua disminuye, conservándose siempre mayor proporción en el hombre. En relación a distribución de la proporción de agua corporal total, de acuerdo al tipo de tejido, el músculo contiene 50%, la piel 20%, la sangre 10% y los otros órganos o sistemas el 20% restante.

El ***agua extracelular*** constituye durante la vida intrauterina una proporción significativamente mayor que el agua intracelular. Durante el primer año de vida, el agua extracelular es 47% del agua corporal total y en el segundo año 40%. A partir de la edad preescolar las variaciones son menores hasta la etapa adulta. En el área extracelular, el volumen plasmático representa alrededor del 7,5% del agua total, con variaciones promedio de 40 cc/ Kg. de peso. El agua intersticial es 20% del agua total,

alrededor de 120 ml/kg de peso, y los líquidos transcelulares constituyen el 2,5% del agua total o aproximadamente 15 mL/kg de peso, y en ellos predominan los líquidos contenidos en el tracto gastrointestinal.

COMPOSICIÓN IÓNICA DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES

El rango estimado en cuanto a la composición iónica de los espacios corporales en los compartimientos vascular e intersticial es como sigue: El sodio (Na^{+}) es el catión más importante en el líquido extracelular, y el cloro (Cl^{-}) y el bicarbonato (HCO_3) son los aniones con mayor concentración en este compartimiento. Por otra parte las proteínas plasmáticas, constituyen una fracción importante de los aniones plasmáticos, pero están, desde el punto de vista iónico, localizadas en el espacio intravascular.

La concentración iónica en el líquido intersticial, difiere de la concentración plasmática por los efectos del equilibrio de Gibbs-Donnan. La pared capilar es permeable a todos los solutos presentes con excepción de las proteínas, en consecuencia la concentración de aniones difusibles como el Cl^{-} será mayor en el líquido intersticial libre de proteínas. La electro neutralidad se mantiene en ambos lados de la membrana, pero la osmolaridad será mayor en el espacio intravascular por la presencia de las proteínas y de cationes como el sodio.

Las presiones osmóticas transcapilares mantienen la distribución del líquido vascular e intersticial en un estado de balance. La pared del capilar es permeable a todos los solutos plasmáticos con excepción de las proteínas, que cruzan la pared capilar en un porcentaje mínimo y por tanto generan la presión coloido-osmótica del plasma (PCO). En el líquido intersticial, la ausencia de estos osmoles efectivos obliga a este fluido a difundir hacia el interior de los capilares; esta difusión sería continua si la presión coloido-osmótica no fuese contrarrestada por la presión hidrostática intracapilar (PHcap), fuerza generada por la transmisión de la fuerza de contracción cardíaca que permite a la sangre circular por el árbol vascular y alcanzar la microcirculación. La PHcap sobrepasa a la PCOcap y favorece la formación de un ultrafiltrado libre de proteínas que difunde hacia el intersticio. Estas fuerzas obligan a la salida de líquido capilar hacia el espacio intersticial en el lado arterial del lecho capilar; en este sitio la PHcap es mayor a la PCOcap. En el sector venoso de la red capilar el fluido intersticial retorna al interior del capilar ya que la PHcap es menor que la PCOcap.

Este comportamiento ha sido expresado matemáticamente por la *Ley de Starling:*

Filtración neta = Kf (Pcap + POint) - (PCOcap + Pint)

En esta fórmula, Kf es una constante de integración que incluye las características de permeabilidad de la membrana: área de filtración y porosidad; PHcap es la presión hidrostática en el capilar; PCOint es la presión coloido-osmótica intersticial; PCOcap es la presión coloido-osmótica intracapilar y PHint es la presión hidrostática intersticial. Ya que la PCOint y la PHint son prácticamente iguales, la fórmula anterior puede simplificarse:

www.edicionlibros.com

Filtración neta = Kf (PHcap - PCOcap)

La presión hidrostática media es de 32 mmHg en el capilar arteriolar y de 15 mmHg en el capilar venular. La PCO media es de 23 mmHg a lo largo del capilar y posiblemente se incrementa discretamente al movilizarse líquido hacia el intersticio; esta diferencia de las presiones obliga al líquido intersticial a regresar al interior de los capilares en el lado venular. El líquido remanente atrapado en el intersticio regresa al espacio intravascular a través de los linfáticos.

*El **agua intracelular*** constituye 55% a 75% del agua corporal total, aproximadamente 350 ml/kg de peso en adultos. Los límites físicos están constituidos por las membranas celulares formadas por proteínas, lípidos y glúcidos, las cuales tienen permeabilidad selectiva, dando origen a las notables diferencias en la composición que tienen los líquidos dentro y fuera de la célula y que requieren mecanismos activos con consumo de energía para su mantenimiento.

COMPOSICIÓN IÓNICA DE LOS LÍQUIDOS DEL ORGANISMO

El contenido total de sodio, cloro y potasio en el organismo puede determinarse por diversas técnicas, entre ellas las isotópicas. Los resultados que se obtienen se refieren a la cantidad total de estos iones que se intercambian de forma dinámica, quedando excluidos un porcentaje de iones no intercambiables en determinadas áreas que, como en el caso del sodio, forman parte de la fase cristalina del hueso.

COMPOSICIÓN DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR

La composición del líquido extracelular es muy distinta a la del líquido intracelular. Esta diferencia se debe a la existencia de mecanismos de transporte activo localizados en las membranas celulares. En cambio, la composición de los diferentes espacios en que se divide el líquido extracelular es similar.

En el suero, el sodio (Na) es el catión predominante y alcanza una concentración de 136-145mEq/L. Las concentraciones de otros cationes como potasio (K), calcio (Ca) y magnesio (Mg) son menores. El K tiene una concentración de 3,5-5.5 mEq/L, el Ca una concentración de 4.5- 5,5 mEqL y el Mg l,5-2,5mEq/L.

El anión predominante en el suero es el cloro (Cl) cuya concentración es de 96 -106 mEq/L, seguido del ion bicarbonato (HCO3) con una concentración de 24-27mEq/L) y luego las proteínas cuya concentración es de alrededor de 16 mEq/L. En cantidades menores se hallan los iones sulfato (SO), fosfato (HPO y H2PO) y diversos ácidos orgánicos. Entre estos últimos aniones se encuentran los ácido láctico, pirúvico, cítrico y otros procedentes del metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, así como los diferentes aminoácidos. En condiciones normales, la concentración de los ácidos orgánicos es muy baja, menor a 1 mEq/L, excepto para el ácido láctico.

En el suero, el sodio, el cloro y el potasio se hallan casi del todo ionizados; inversamente, alrededor del 45% del calcio total se halla unido a las proteínas y aproximadamente un 10% unido con otros aniones (sulfato y fosfato). Asimismo, alrededor del 30% del magnesio se halla unido a las proteínas y otro 15% se halla en forma de complejos no ionizados.

La composición iónica del líquido intersticial es muy parecida a la del suero. Aunque el agua y los diferentes iones atraviesan por simple difusión la pared de los capilares, las proteínas, debido a su elevado peso molecular, apenas difunden al líquido intersticial. Dado que las proteínas séricas poseen una carga negativa al pH normal del suero, se produce una redistribución de los demás iones siguiendo el equilibrio de Gibbs-Donnan.

COMPOSICIÓN DEL LÍQUIDO INTRACELULAR

La composición iónica del líquido intracelular es mucho más difícil de determinar y, además, varía de un tejido a otro. Las células cuya composición es más fácil de analizar son los glóbulos rojos, pero desafortunadamente estas células tienen una composición atípica. Por ello suele tomarse como modelo de referencia las células del músculo esquelético. A diferencia del medio extracelular, en el interior de la célula el mayor catión es el potasio (l50 mEq/Lt), seguido del magnesio (2 mEq/Lt), mientras que la concentración de sodio es baja (lO mEq/Lt).

En relación con los aniones intracelulares, las mayores concentraciones corresponden al fosfato (95 mEq/Lt), seguidas de las proteínas (55 mEq/Lt). Las concentraciones de cloro y bicarbonato son muy pequeñas.

MECANISMOS DE TRANSPORTE

El agua y los solutos contenidos en los diferentes espacios se intercambian constantemente entre los distintos compartimentos corporales. Esto ocurre por mecanismos activos y pasivos. Cuando el movimiento de las partículas ocurre espontáneamente, el intercambio es pasivo y se hace a favor de un gradiente de difusión electroquímico u osmótico. Inversamente, el movimiento de partículas es activo si depende de consumo de energía y habitualmente ocurre en contra de un gradiente químico, eléctrico u osmótico o una mezcla de ellos.

El transporte activo es un componente muy importante de la función celular. El Na^+ nor-

malmente difunde en forma pasiva al interior de las células y el K^+ difunde hacia el exterior. Para que la célula mantenga la concentración intracelular normal de estos iones, debe extraer Na^+ e introducir K^+ por medio de la bomba Na^+-K^+ ATPasa. Todas las membranas generan un potencial eléctrico; la bomba Na^+-K^+ no es electrogénica y el intercambio del Na^+ y el K^+ no produce separación de cargas, aunque sí juega un papel importante en la generación del potencial eléctrico. Esto ocurre porque la membrana es aproximadamente 100 veces más permeable al K^+ que al Na^+; la concentración de K^+ en el interior de la célula es de 150 mEq/L y de sólo 4 mEq/L en el exterior. El K^+ difunde hacia el exterior de la célula a favor de un gradiente de concentración y como consecuencia el lado extracelular de la membrana se carga en forma positiva con respecto al interior de la célula.

REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO HÍDRICO

En condiciones fisiológicas, la osmolaridad de los líquidos corporales en el ser humano, se mantiene constante, guardando un rango con límites muy estrechos. Aún en condiciones de variaciones importantes en la ingesta de agua, la temperatura ambiental o la actividad física, la osmolaridad del plasma raramente varía mucho y se mantiene alrededor de 280 mOsm/kg. Esto se logra por los efectos de diversos mecanismos reguladores que incluyen: el mecanismo de la sed, las concentraciones plasmáticas de hormona antidiurética y los mecanismos renales de concentración y dilución de la orina. Así, al mantener el contenido de agua corporal dentro de límites estrechos, de una u otra forma regula la relación agua/solutos, lo cual se traduce en la osmolaridad de los líquidos corporales.

Brevemente se describirán estos mecanismos a continuación:

Ingesta de líquidos y sed

La ingesta de líquidos en el ser humano se encuentra sujeta a diversas influencias, muchas de las cuales no dependen necesariamente de las necesidades de osmorregulación. En los adultos, una dieta básica promedio proporciona aproximadamente un litro de agua por día; un volumen semejante es el promedio ingerido a través de toma de agua o líquidos de otra naturaleza. Esta cantidad de líquidos ingerido es habitualmente suficiente para compensar las pérdidas obligatorias de agua a través de piel, pulmón y riñón. Si no hay pérdidas extraordinarias de líquido, este volumen ingerido es suficiente para mantener buen estado de hidratación. Pero, en caso de que ocurran pérdidas anormales importantes de líquido por cualquier vía, se ponen en juego los mecanismos de compensación, y el primero de ellos es el mecanismo de la sed, y, en términos fisiológicos y patológicos, la sed se define como el deseo de ingerir agua, la cual, al absorberse adecuadamente evita aumentos exagerados de la osmolaridad plasmática. Por otra parte, la sed también es estimulada cuando ocurre un incremento en la osmolaridad plasmática; sin embargo, el "umbral" para obtener esta respuesta es más elevado que el necesario para inducir la liberación de la hormona antidiurética a nivel del hipotálamo. Esto hace que un individuo normal no experimente sensación de sed hasta que su osmolaridad plasmática no sea mayor de 290 mOsm/kg, lo cual es un nivel por debajo del cual ya ha ocurrido liberación de la hormona antidiurética con el consecuente efecto de antidiuresis a nivel del riñón.

Hormona antidiurética

La hormona antidiurética natural es la arginina-vasopresina, la cual se ha establecido es producida en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo, aunque datos más recientes sugieren que puede producirse en niveles más altos que estos núcleos, en la corteza cerebral, lo cual está aún a título de comprobarse experimentalmente. Es formada en el cuerpo neuronal y viaja a través del axón al lóbulo posterior de la hipófisis ligada a una proteína transportadora denominada neurofisina. Este complejo es acumulado en la hipófisis posterior, en las dilataciones terminales de las neuronas secretorias; esta localización anatómica facilita una rápida secreción de la hormona antidiurética hacia la circulación,

www.edicionesmedicas.com

al haber estímulos apropiados, esencialmente cambios en la osmolaridad, como se describió anteriormente.

Inversamente, el efecto de la disminución de la osmolaridad conduce a reducción en la liberación de la hormona antidiurética, permitiendo así la eliminación del excedente de agua por el riñón y consecuentemente la reposición de la osmolaridad de los líquidos corporales. En estas condiciones la osmolaridad urinaria puede alcanzar niveles bajos.

En síntesis, el aumento de la osmolaridad de los líquidos orgánicos, como ocurre por ejemplo en estados de deshidratación o de deprivación de agua, estimula la síntesis y liberación de la hormona antidiurética con el subsiguiente aumento en la reabsorción de agua por el riñón. Y por otra parte, al ponerse en juego los mecanismos compensadores y retornar la osmolaridad a niveles normales se detiene la producción aumentada de hormona antidiurética.

Aunque la acción de la hormona antidiurética disminuye considerablemente el volumen de orina, este efecto por sí solo no es suficiente para evitar, en algunos casos, el desarrollo de deshidratación; cuando ocurren pérdidas hídricas importantes por otras vías y se encuentran alterados los mecanismos habituales compensadores (sed e ingesta de líquidos) para la reposición proporcional de estas pérdidas.

Mecanismos de concentración y dilución de la orina

Ante una situación de exceso en la ingesta de agua, el riñón excreta volúmenes aumentados de orina diluida; en el adulto, el nivel máximo de excreción urinaria puede llegar a 1,5 L/hora, lo cual corresponde a aproximadamente 20% del filtrado glomerular, con una osmolaridad de alrededor de 50 mOsm/kg. Esto significa que de un total de 180 L de plasma filtrados diariamente, aproximadamente 36 L se encuentran bajo efectos de la hormona antidiurética. Los 144 L restantes (80% del filtrado glomerular) constituyen el agua que se reabsorbe asociada a la reabsorción de solutos (reabsorción obligatoria de agua). Esto ocurre principalmente en el túbulo contorneado proximal y en la rama delgada descendente del asa de Henle.

En condiciones de deprivación hídrica se reduce sustancialmente el volumen urinario alcanzándose osmolaridades elevadas hasta de 1.300 mOsm/kg. En este sentido es menester enfatizar que la excreción obligada de productos finales del catabolismo (Ej.: urea, fosfatos, sulfatos, etc.) en condiciones normales, representan una carga osmolar de aproximadamente 600 mOsm/día. Esto significa que, con una capacidad de concentración urinaria máxima de 1.300 mOsm/kg, se requiere la excreción de al menos 500 mL de orina para lograr eliminar esta carga osmolar. Esto es lo que se denomina volumen de agua obligatoria renal.

Estas consideraciones explican los mecanismos como se elabora orina diluida en el riñón. En ausencia de hormona antidiurética, la permeabilidad de los túbulos colectores al agua se halla limitada; sin embargo, continúa ocurriendo reabsorción de solutos en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, el túbulo distal y en los túbulos colectores. De esta manera, la persistencia en la reabsorción de solutos desde la luz tubular, en ausencia de reabsorción de agua, disminuye gradualmente la concentración urinaria pudiendo ésta alcanzar los niveles de dilución máximos.

Inversamente, el o los mecanismos de concentración de la orina son mucho más complejos. Debido a mecanismos de interacción entre el asa de Henle, el intersticio medular, los vasos sanguíneos medulares (vasa recta) y el túbulo colector, le es posible al riñón concentrar la orina con un gasto relativamente bajo de energía. Este mecanismo de concentración de la orina ha sido denominado mecanismo de contracorriente. A su vez, la disposición de los segmentos tubulares y de la vasa recta permite caracterizar dos mecanismos diferentes: el sistema de multiplicación de contracorriente y el intercambio de contracorriente. De acuerdo a estudios diversos los mecanismos están basados en el concepto que la reabsorción de cloruro de sodio en la rama ascendente del asa de Henle, a través de un epitelio conocido impermeable al agua, se crea una diferencia en la presión osmótica transepitelial ("efecto simple") que es aumentada por la disposición anatómica de las asas de Henle descendente y

ascendente ("efecto múltiple"). Así se crea un gradiente osmótico progresivamente mayor desde la unión corticomedular del riñón hasta la punta de las papilas. De allí que al liberarse la hormona antidiurética, el líquido contenido en los túbulos colectores es reabsorbido hacia el intersticio medular siguiendo este gradiente osmótico, excretándose, de esta manera, orina concentrada.

Por otro lado, en ausencia de hormona antidiurética, el líquido tubular distal hipotónico permanece menos concentrado que el plasma a su paso por el túbulo colector, excretándose así orina diluida.

Se ha demostrado que el mecanismo de multiplicación de contracorriente, incorpora otros elementos a la fisiología de estos procesos, es así como de acuerdo a clásicos estudios de Kokko y Rector la urea se acumula en la médula renal interna como resultado de la reabsorción activa de cloruro de sodio en la rama gruesa del asa de Henle, localizada en la médula renal externa. Esta elevada concentración de urea en el intersticio medular induce la salida de agua de la rama descendente del asa de Henle, produciendo a su vez aumento gradual de la concentración de cloruro de sodio en estos segmentos de la nefrona. Lo anterior favorece el establecimiento de un gradiente de concentración que induce la salida pasiva del cloruro de sodio de la luz de la rama ascendente delgada del asa de Henle hacia el intersticio de la médula interna, incrementándose aún más la osmolaridad en esta zona renal.

En síntesis, de acuerdo al mecanismo propuesto, el líquido tubular que ingresa al asa de Henle (rama descendente), contiene principalmente cloruro de sodio, ya que los mecanismos de transporte a nivel tubular proximal han reducido la concentración de otros solutos. La rama descendente del asa de Henle tiene la característica de ser permeable al agua e impermeable al paso de otros solutos, por lo cual, a medida que el líquido tubular desciende, el agua es extraída por el medio medular altamente hipertónico. Ello induce incremento progresivo de la concentración de sodio en el líquido tubular que desciende por el asa de Henle.

La rama delgada ascendente del asa de Henle tiene la característica de ser altamente permeable al cloruro de sodio e impermeable al agua, por lo que a medida que el líquido tubular asciende ocurre difusión pasiva de cloruro de sodio hacía el intersticio, lo cual contribuye al mantenimiento de una médula renal interna hipertónica. Esta rama del asa de Henle también es medianamente permeable a la urea, por lo cual, por simple gradiente de concentración ingresa urea a este segmento.

En la rama gruesa ascendente del asa de Henle, ocurre reabsorción activa de cloro, acompañado pasivamente por el sodio, lo cual disminuye aún más la osmolaridad del líquido tubular; debido a que la permeabilidad de este segmento a la urea es baja y ésta permanece en el líquido tubular. Cuando el líquido tubular alcanza la parte final de la rama gruesa ascendente del asa de Henle, tiene una osmolaridad baja, constituyendo la urea el soluto más importante contenido en el líquido. De esta forma, la principal función de este segmento de la nefrona es agregar cloruro de sodio al intersticio medular, con consumo de energía para la operación del mecanismo de multiplicación de contracorriente.

El túbulo distal no tiene un mayor papel en el mecanismo de multiplicación de contracorriente. En este sentido, se comporta únicamente como un medio de transporte del líquido tubular hacia el túbulo colector, en el cual tienen lugar las etapas finales de este mecanismo.

Las vasa recta contribuyen a los mecanismos de contracorriente a través de sistemas en antidiuresis. Así, si un individuo presenta deshidratación presentará oliguria y excreción de orina concentrada. Para que suceda lo anterior tiene que ocurrir reabsorción de agua en los túbulos colectores, bajo el efecto de la hormona antidiurética, produciéndose de esta manera excreción de orina concentrada. Sin embargo, durante este proceso ocurre transporte de agua al intersticio medular la cual debe ser removida para mantener la hipertonicidad de la médula renal interna. Debido al hecho anatómico de que la médula renal no tiene circulación linfática, las vasa recta se encargan de extraer este remanente hídrico del intersticio. Así, en

www.medilibros.com

condiciones de antidiuresis, el flujo plasmático en las vasa recta ascendentes es mayor que el flujo en las descendentes; la diferencia entre ambos flujos representa el volumen hídrico reabsorbido de los túbulos colectores del nefrón. Este mecanismo ha sido denominado de intercambio de contracorriente.

En resumen, el propósito final del mecanismo de contracorriente es producir un medio hipertónico en el intersticio medular. De esta manera, y bajo la acción de la hormona antidiurética es posible concentrar la orina en el túbulo colector del nefrón por reabsorción pasiva de agua.

LECTURAS RECOMENDADAS

Adelamn R & Solhaug M. Fisiopatología de los líquidos corporales y tratamiento con líquidos. En: Behrman, Kliegman y Jhonson. Nelson-Tratado de Pediatría XVI Ed. McGraw Hill Interam 2006.

Brenner B. Coe FL. Rector FC. Renal physiology in health and disease. Philadelphia: WB Saunders Co. 1987.

Brenner BM, Rector CF, Eds. The Kidney. 5a. ed. Vol. II. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996.

Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E, Eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford University Press, 1992.

Finberg L. Composición: anatomía química. En: Finberg L. Kravath RE. Fleischmann A Red. Líquidos y electrolitos en pediatría. México: Interamericana. 1984.

Finberg L. Regulación del metabolismo del agua. En: Finberg L. Ed. Líquidos y electrolitos en pediatría. México: Interamericana, 1984.

Gordillo PG. Electrolitos en Pediatría. Fisiología y clínica. 2a. ed. México: Asociación de Médicos del Hospital Infantil de México, 1975.

Gordillo G, Exeni R, De La Cruz J. Eds. Nefrología Pediátrica. Mosby Doyma L 1999.

Gordillo PG, Velásquez JL. Martini RJ. Deshidratación aguda en el niño. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 1980.

Janson RL. Oliver RE. Disorders of urinary concentration and dilution. Am J Med 1982; 72: 308.

Kokko JP. Rector FC. Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla. Kidney lnt 1972; 2: 214.

Kokko JP. Overview of renal physiology. En: Kokko P. Tanner RL Ed. Fluids and electrolytes. Philadetphia: WB Saunders Co. 1986; 833–854.

Kokko JP. Renal concentrating and diluting mechanisms. Hosp Prac 1979; 14: 1-lO.

Maxwell MH, Kleeman CR, ed. Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. 7nd. ed. New York: McGraw-Hill, 1994.

Montoreano R. Manual de fisiología y biofísica para estudiantes de medicina. Fundabiomed. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela, 2002.

Mota H F y Peña JC. Desequilibrios electrolíticos y ácido base. Academia Nacional de México 2004.

Robertson GL. Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. Am J Med 1982; 72: 339.

Velásquez JL. Alteraciones hidroelectrolíticas en pediatría. México: Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 1991.

Velásquez JL. Regulación del equilibrio hídrico corporal. Rey Mex Pediatr 1980.

www.medilibros.com

El riñón como regulador del agua corporal

8

Ricardo Gastelbondo Amaya, MD; Lyna Damaris Ramírez Campo, MD

Aunque son varios los mecanismos corporales que controlan el agua corporal total, definitivamente el riñón es uno de los determinantes principales del contenido hídrico en toda la economía corporal. En el capítulo "Mecanismos reguladores del agua corporal" se expone en detalle el papel que juega dentro de este complejo sistema todas las hormonas, receptores y mensajeros para que, en conjunto con el riñón, se mantenga la homeostasis. En el presente capítulo se revisará el papel del riñón en la regulación del agua y sus mecanismos para mantener el equilibrio (1, 2).

ANATOMÍA DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES

El peso corporal total se puede dividir en una fracción que es el agua corporal total (ACT) y otro que es de sólidos (proteínas, minerales y grasas) (6).

El cálculo más aceptado del agua total del organismo es del 60% del peso corporal total en varones jóvenes, en mujeres jóvenes, se habla del 50% de ACT. El contenido de agua varía con el crecimiento, sexo y las enfermedades, por lo tanto la fisiología de los líquidos corporales cambia en forma relevante debido a la diferente composición corporal de los niños, con respecto a los adultos (13).

El agua es el componente predominante de todos los organismos vivos y por tal razón interviene en la regulación de la mayor parte de los procesos biológicos.

El ACT y el volumen del líquido extracelular disminuyen con el incremento de la edad gestacional. En el primer trimestre de vida intrauterina, el 95% del peso corporal total corresponde al ACT, de lo cual pertenece al líquido extracelular (LEC) el 65% y al líquido intracelular (LIC) el 25% (17).

En los recién nacidos, el 75% del peso corporal total corresponde a agua, encontrándose 40-50% en el espacio extracelular; este volumen de ACT disminuye rápidamente durante el primer mes de vida.

La madurez química de los compartimentos hídricos se alcanza a los 3 años de edad, distribuyéndose el 20% del ACT en el espacio extracelular y el 40% del ACT en el espacio intracelular (13, 14).

El líquido intracelular (LIC) se puede considerar constante independiente de la edad. Estos cambios en la composición del agua se deben al aumento de los sólidos corporales, los cuales, al depositarse producen una disminución en la cantidad de agua total por unidad de peso corporal.

Este comportamiento puede cambiar de manera considerable por las variaciones en la grasa corporal. El tejido adiposo contiene 10% de agua y el tejido magro contiene el 73% de agua, de tal manera que entre mayor contenido de grasa haga parte del peso corporal total menor será el porcentaje correspondiente al ACT. Es por este motivo que en las mujeres jóvenes, el agua total del organismo es casi del 50%, dado mayores depósitos grasos en el organismo (21).

El consumo basal de agua está relacionado con la rata metabólica basal (consumo de calorías). En reposo, los órganos centrales (cerebro, hígado, corazón, riñón) explican el 66% del metabolismo basal, pero sólo el 5% de su peso corporal tiene un gasto metabólico elevado, que implica un consumo de agua de 45cc/100 Kcal/día (21).

www.modilibros.com

DISTRIBUCIÓN DEL AGUA

El agua total del organismo se divide en dos grandes compartimentos: los espacios intracelular y extracelular (13, 26).

La porción de agua intracelular representa el 40% del peso corporal total (PCT), y se localiza en el interior de las membranas celulares cumpliendo funciones altamente especializadas.

El agua extracelular corresponde al 20% del PCT, se distribuye en los compartimentos plasmático, intersticial y transcelular. El compartimento intersticial (14%) se encuentra rodeando las células, capilares, vasos y representa el transportador, mensajero y la gran reserva para el plasma. En el plasma (5%) se genera el gradiente de presión oncótica. El líquido transcelular esta compuesto por todos los fluidos que han alcanzado una localización específica en el organismo: Secreción pancreática, hepática, tracto biliar, glándulas sudoríparas, líquido cefalorraquídeo, humor vítreo (21).

El potasio es el catión intracelular más importante, existe poco potasio en el espacio extracelular (cerca del 2% del potasio total del organismo). De manera opuesta, el sodio es el catión predominante en el espacio extracelular y sólo el 3% se encuentra localizado en el espacio intracelular. Esta división de los solutos se conserva por la actividad de la bomba Na^+/K^+ ATPasa que se encuentra localizada en todas las membranas celulares.

Los solutos más importantes con carga negativa entre las células, fosfatos y aniones orgánicos, también difieren de aquellas que se encuentran en el espacio extracelular: Cloro y bicarbonato principalmente (13, 21).

El agua fluye sin restricción obvia a través de las membranas celulares, es impulsada por los gradientes de presión hidrostática y osmótica de tal manera que las concentraciones de solutos intracelular y extracelular se conserven en un mismo valor, y así se mantenga un equilibrio entre ambos compartimentos. Dicho a grosso modo, la concentración de sodio extracelular, en cualquier momento es igual a la concentración de potasio intracelular, la cual estará determinada por el contenido de agua de dichos espacios, y se desplazará a través de las membranas para mantener un equilibrio compartimental (6).

Es conocida la elevada permeabilidad al agua de la mayoría de las membranas biológicas en respuesta a mínimas diferencias osmóticas que permite que los compartimientos intra y extracelular mantengan su isotonicidad, necesaria para la homeostasis intracelular.

Movimiento de líquidos

Los líquidos y solutos se mueven constantemente a través de membranas semipermeables, lo cual permite el estado de balance constante que el organismo requiere (13, 14, 17). Este movimiento se realiza de diversas formas:

Difusión

Es una forma de trasporte pasivo, en el cual hay movimiento de solutos en todas las direcciones, desde un área de mayor concentración a menor concentración. Ésta depende de:

- La permeabilidad de la membrana
- La carga eléctrica de las partículas
- El gradiente de presión que rodea la membrana.

www.medilibros.com

Transporte activo

Es el desplazamiento de solutos en contra de un gradiente de concentración, proveniente de dos áreas con alta concentración. Este tipo de movimiento requiere gasto energético. Formas de transporte activo son la bomba Na/K ATP asa, la bomba de la porción ascendente gruesa del asa de Henle Na-K-2 Cl, el trasporte de iones de calcio, hidrogeniones, aminoácidos y cierto azúcares.

Ósmosis

Es el flujo de solventes de una solución de menor concentración (hipotónica) a una solución con mayor concentración de solutos (hipertónica). La membrana es permeable al agua, pero selectivamente permeable a los solutos. Este movimiento cesa cuando se ha igualado la concentración de solutos a ambos lados de la membrana. Es una forma de transporte pasivo.

Movimiento dentro del sistema vascular

La presión capilar arterial (hidrostática o hidráulica), tiende a forzar el paso del líquido y

partículas desde los capilares arteriales a los espacios intersticiales. La relación entre la filtración neta desde el espacio vascular hacia el intersticio y los gradientes de presión hidráulica y oncótica a través de la pared capilar puede expresarse por la Ley de Starling. La presión oncótica intersticial deriva principalmente de las proteínas filtradas del plasma y, en menor grado, de los proteoglicanos del intersticio. Las proteínas plasmáticas tienden a desplazar los líquidos y los productos de desecho desde los espacios intersticiales hacia los capilares venosos, donde la presión hidrostática es menor y la presión osmótica coloidal dada principalmente por la albúmina, es mayor. Ambos fomentan el regreso de líquido y solutos al torrente sanguíneo (17).

La presión hidráulica capilar media viene determinada por la confluencia de tres factores: la presión arterial (valor medio de 85-95 mm Hg), la resistencia del esfínter precapilar, y la resistencia poscapilar en las vénulas y las venas: la resistencia del esfínter precapilar determina el grado en que la presión arterial se transmite al capilar; esto posee importancia fisiológica, pues la capacidad para variar el tono del esfínter permite que la presión hidráulica capilar y por lo tanto la tasa de filtración capilar, se mantengan relativamente constantes a pesar de los ambos de la presión arterial.

ABSORCIÓN, INGESTIÓN Y VÍAS DE EXCRECIÓN DEL AGUA

El balance del agua corporal total está dado por el equilibrio entre la ingesta y la excreción. (Figura 1). Los líquidos de mantenimiento, en reposo, representan la cantidad suficiente que supere las pérdidas obligatorias, más una pequeña cantidad que permite contrarrestar cualquier déficit inesperado.

Los mecanismos de entrada y salida de líquidos tratan de conservar la exacta proporción del líquido intracelular y extracelular.

Ingesta de agua

La ingesta de agua corresponde a su fuente exógena, la cual es la principal fuente de ingreso de agua al organismo (21). Cerca del 85% del agua ingerida proviene de los alimentos (carnes y frutas).

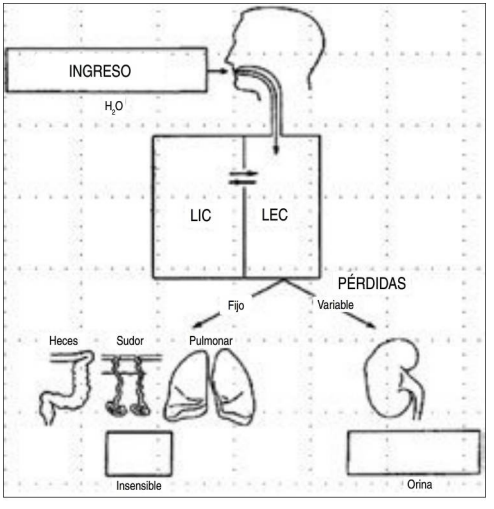


Figura 1. Absorción y distribución del agua.

Agua endógena

Es el *agua de oxidación*, producto de la hidrólisis de carbohidratos y grasas, y el *agua preformada* que es liberada del espacio intracelular al extracelular en estados hipercatabólicos e hipermetabólicos.

El intestino absorbe rápido y casi por completo el agua. Una vez absorbida puede atravesar con facilidad las membranas celulares, las cuales son muy permeables al agua, y las células por lo común se comportan como osmómetros casi perfectos. El agua se distribuye según la concentración de sodio y potasio, en los compartimentos intracelular y extracelular, diluyendo los constituyentes de manera proporcional. El tiempo del curso de distribución es de minutos aproximadamente, mucho menos que las de 2 a 3 horas que los riñones necesitan para eliminar una carga excesiva de agua (14).

VÍAS DE EXCRECIÓN DE AGUA

Cerca de un tercio de la cantidad real de agua ingerida compensa las pérdidas fijas insen-

www.medilibros.com

sibles de agua. Las pérdidas insensibles están dadas por la evaporación, a través de las superficies húmedas de la piel y el tracto respiratorio (humidificación de aire inspirado). Las pérdidas por evaporación desempeñan un papel importante en la termorregulación; el calor requerido para la evaporación, 0,58 kcal/1,0 ml de agua, normalmente representa el 20-25% de las pérdidas corporales por calor, y el resto se produce por radiación y convección. El efecto neto es la eliminación del calor producido por el metabolismo corporal, y se evita así el desarrollo de hipertermia. Las pérdidas por evaporación a través de la piel en condiciones normales son constantes, pero dependen del gasto calórico y la humedad atmosférica. Se estima que la fiebre incrementa estas pérdidas insensibles en un 12%, por cada grado centígrado de aumento de la temperatura. Los estados patológicos que conlleven a distrés respiratorio también producen un incremento en las pérdidas insensibles, dado que las pérdidas por respiración dependen de la frecuencia respiratoria (6).

El sudor, que es un fluido hipotónico, puede denominarse como pérdida sensible; la concentración de sodio en sudor equivale a 30-65 mEq/l, también contribuye a la termorregulación, pues la secreción y la consiguiente evaporación del sudor contribuyen a la pérdida de calor corporal.

La excreción renal es la principal vía de pérdidas hídricas, y es el órgano a través del cual con mayor precisión se regulan éstas. A este corresponden las pérdidas sensibles. Es además la única ruta a través de la cual se puede controlar con propósitos específicos el volumen y la composición de los compartimentos corporales.

El riñón, a través de una serie de mecanismos es capaz de ajustar el volumen urinario y la excreción urinaria de electrolitos dentro de un límite amplio, manteniendo así la homeostasis corporal (11).

Normalmente sólo se pierden cantidades pequeñas de agua por medio de las heces, con un promedio de 100 a 200 ml/día. Sin embargo, se deben considerar otros egresos que se encuentran en muchos estado patológicos, que determinan las pérdidas anormales de agua, y corresponden a estados de diarrea, vómito, drenaje alto del tracto gastrointestinal, fístulas gastrointestinales, etc.

PAPEL DEL RIÑÓN

Éste cumple con una función vital en el control del balance hídrico, determinado por la filtración glomerular y la función tubular, procesos que maduran con la edad. La filtración glomerular del niño a término es apenas el 25% de la del adulto.

Los valores de la velocidad de filtración glomerular incrementan con la edad gestacional y la edad postnatal. A las dos semanas de vida, la filtración glomerular se ha duplicado con respecto al nacimiento, en los pretérminos esta maduración se realiza de forma más lenta (13).

La filtración glomerular alcanza sus valores normales a los 2 años de edad. Los neonatos son incapaces de concentrar la orina más allá de 600 a 700 mosm/kg de agua, en comparación con la capacidad de concentración urinaria del adulto que es alrededor 1200 mOsm/kg; esto se debe a una limitación para generar y mantener el gradiente osmótico medular, secundario a cierta resistencia tubular a la acción de la hormona antidiurética, lo cual hace que tengan pobre respuesta a los estados de deprivación hídrica, y es una de las razones por la cual los neonatos son más propensos a la deshidratación. La capacidad de concentración de orina sólo se alcanza entre los 6 a 12 meses de edad (7).

FILTRACIÓN GLOMERULAR (FG)

El glomérulo se encuentra constituido por el ovillo formado por los capilares glomerulares y rodeados por la cápsula de Bowman. A través de los capilares glomerulares surge el ultrafiltrado del plasma, que representa aproximadamente el 20% del flujo sanguíneo renal total (fracción de filtración), siendo la FG consecuencia de la presión hidrostática existente en el interior del capilar glomerular (17).

La ultrafiltración ocurre a nivel glomerular mediante diferencia de presiones hidráulica y coloido-osmótica, a través de la membrana selectiva del capilar glomerular. Este mecanismo permite separar los componentes no proteicos,

generalmente cristaloides de las macromoléculas, usualmente coloides que permanecen en la sangre. Tanto el capilar glomerular como los capilares sistémicos permiten el paso de moléculas pequeñas tales como el agua, urea, sodio, cloro, glucosa, pero no permiten el paso de moléculas en forma libre como los eritrocitos y las proteínas plasmáticas.

Otro hecho que limita el paso de sustancias se relaciona con la carga eléctrica del material al ser filtrado, lo mismo que la flexibilidad y la deformidad de la misma. Los dextranos policatiónicos (carga eléctrica positiva) pasan más fácilmente a través del capilar glomerular que los neutros. Los dextranos polianióticos (carga eléctrica negativa) difunden con mayor dificultad, hecho que se explica por la presencia de cargas eléctricas negativas de las glicolisados proteínas localizadas en la superficie de la gran mayoría de estructuras tales como podocitos, diafragma de hendidura y cuerpo de la membrana basal. Por lo tanto, podemos decir que el capilar glomerular no sólo discrimina las sustancias de acuerdo a su tamaño sino también sirve como una barrera electrostática (4, 13).

La tasa de flujo sanguíneo a través de cada glomérulo depende de la presión arterial y de la suma de presiones arteriolares aferente y eferente. La tasa de filtración glomerular puede ser controlada independientemente de gasto cardíaco o del flujo plasmático renal. La contractilidad de las células mesangiales también es importante en la regulación de la tasa de FG a través de modificaciones del flujo sanguíneo glomerular y del coeficiente de ultrafiltración.

EXCRECIÓN RENAL DE AGUA

En condiciones normales, la excreción renal de agua compensa la ingestión de agua menos las pérdidas insensibles de agua no renales. El control adecuado de la excreción de agua requiere la acción coordinada del sistema de multiplicación de contracorriente renal y de ADH, y de acuerdo a las necesidades corporales la orina podrá estar concentrada o diluida (15).

La excreción renal de agua la regula predominantemente la alteración de la resorción de agua en el túbulo colector.

El agua se filtra libremente en los glomérulos, y cerca del 45% se resorbe en una manera relativamente fija en la nefrona proximal; otro 40% se resorbe en una forma no regulada en el asa de Henle, por medio del sistema de multiplicación de contracorriente, y 5% se resorbe en el túbulo contorneado distal. La cantidad restante de agua (cerca del 10% del agua filtrada), no se absorbe cuando la ADH está ausente, ocasionando diuresis, o se reabsorbe por el túbulo colector cuando la ADH esta presente durante la antidiuresis. (Figura 2). En ambos casos el intersticio medular es hipertónico y conservado por procesos de transporte activo y pasivo en el asa de Henle y túbulo colector, conocido como sistema contracorriente.

RESORCIÓN PROXIMAL DE AGUA

La reabsorción de agua a nivel renal ocurre principalmente en el túbulo proximal y en menor proporción en el asa descendente de Henle, túbulo distal y colector. De los 180 litros de plasma que se filtran diariamente, 140 litros se reabsorben por acción de los solutos y los 40 restantes por medio de la ADH. En ausencia de ADH la permeabilidad al agua a nivel del túbulo colector se disminuye pero la reabsorción de Na Cl en el asa ascendente, túbulo distal y colector continúa, por tanto persiste la reabsorción de sal en ausencia de reabsorción de agua, diluyendo el fluido tubular en forma progresiva, llegando a valores inferiores a los del plasma; en consecuencia la orina formada será diluida (1).

La permeabilidad del agua en el túbulo contorneado proximal es muy elevada. Sólo es necesario un muy pequeño gradiente osmótico transepitelial para conducir un gran flujo de agua presente en este segmento de la nefrona. La osmolalidad del líquido luminal se disminuye de manera gradual a lo largo de la longitud del túbulo proximal haciéndose hipotónico en cerca de 5 mOsm/kg comparado con la sangre. La resorción de la osmolalidad es por la tanto de casi 5 mOsm/kg hipertónico a la sangre.

Cerca del 40-50% del agua filtrada se resorbe en el túbulo contorneado proximal. Sí la filtración glomerular cambia, la fracción de agua

filtrada se reabsorbe en el túbulo proximal de manera relativamente constante. El túbulo proximal no es blanco para acción de ADH y responde insensiblemente a las demandas fisiológicas para conservar o excretar agua (1, 13).

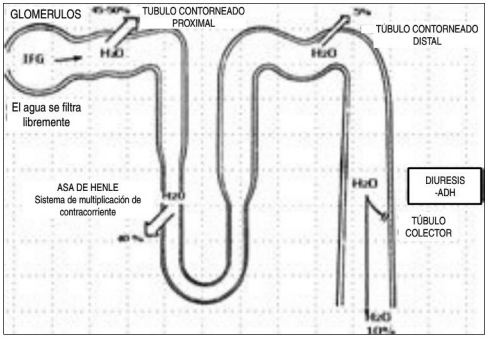


Figura 2. Excreción renal de agua.

REABSORCIÓN DE AGUA EN EL ASA DE HENLE Y TÚBULO COLECTOR: SISTEMA CONTRACORRIENTE

La *porción delgada descendente del asa de henle* es permeable al agua, pero impermeable al sodio y la urea. Hay por lo tanto resorción de agua sin transporte de urea o sodio en éste segmento. (Figuras 3 y 4).

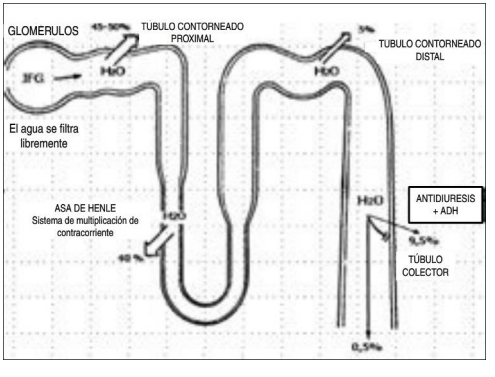


Figura 3. Reabsorción de agua en el asa de Henle y túbulo colector.

Figura 4. Función tubular renal.

El líquido intersticial medular que está en contacto con la porción delgada descendente se hace progresivamente hipertónico, cambiando hasta cerca de la isotonicidad (290 mOsm/kg) cerca de la corteza, a muy concentrada (1200 mOsm/kg) en la papila; como resultado, el líquido ligeramente hipotónico que surge del túbulo proximal pierde agua de manera continua conforme fluye en la porción delgada del asa durante su descenso hacia la médula (23).

La *porción delgada del asa ascendente de Henle* es impermeable al agua, pero permeable al sodio y la urea, el sodio se reabsorbe mediante difusión por debajo de su gradiente de concentración, y la urea presenta una concentración más elevada en la médula que en el lumen, de tal forma que la urea entra al líquido tubular por difusión pasiva.

El *segmento grueso del asa ascendente de Henle* tiene una permeabilidad baja a la urea, sodio y agua, pero un proceso activo reabsorbe sodio a través de un transportador luminal, transportador Na+- K+- 2 Cl; esta bomba es sensible a la acción de la furosemida. Éste es el único paso metabólico activo que requiere energía en el sistema de multiplicación contracorriente.

www.medigraphic.com

Todos estos eventos hacen que el líquido luminal con el tiempo se diluya de manera importante, con una concentración de sodio menor de 25 mEq/L y osmolalidad cerca de 50 mosm/kg.

El *túbulo colector* se hace permeable al agua en presencia de ADH. El intersticio medular hipertónico hace que el agua se reabsorba por ósmosis desde el líquido luminal hiposmolar y concentra de manera progresiva el soluto remanente más importante: La urea, ya que la permeabilidad de la urea en el túbulo colector medular interno también se incrementa por la ADH, se resorbe por difusión para restablecer la pérdida medular de urea hacia la porción delgada del asa ascendente de Henle. Por lo tanto, la urea se recicla desde el túbulo colector medular hacia el intersticio medular y nuevamente hacia el segmento delgado del asa ascendente de Henle. El túbulo colector se hace impermeable al agua y solutos en ausencia de la ADH, el líquido hiposmolar que se origina en el asa de Henle y túbulo contorneado distal pasa sin cambios a través del túbulo colector y origina un gran volumen de orina diluida. En ausencia de ADH el elevado índice del flujo luminal y la incapacidad de la urea para reciclarse repletan de urea a la médula y reduce la hipertonicidad medular (13).

Los *vasos rectos ascendentes y descendentes* conservan el gradiente de concentración medular excesiva por intercambio de solutos y agua en toda su longitud. Esta disposición de contracorriente evita la disipación de los gradientes de soluto, los vasos rectos descendentes recogen solutos mientras pierden agua al entrar en la médula hipertónica, en tanto que los vasos ascendentes hacen lo opuesto.

Hipertonicidad medular. El sodio y la urea contribuyen a la hipertonicidad medular de maneras casi iguales. La osmolalidad aumenta desde la unión corticomedular a la papila, donde se puede alcanzar un valor tan elevado como 1200 mOsm/kg. (Figura 5). Ante la presencia de ADH el agua se equilibra entre el túbulo colector medular y la papila más interna, por lo tanto 1200 mOsm/kg es la situación más hipertónica a la que la orina puede estar bajo condiciones antidiuréticas máximas. En ausencia de ADH la hiperosmolalidad intersticial disminuye, a niveles de 400 a 800 mOsm/kg.

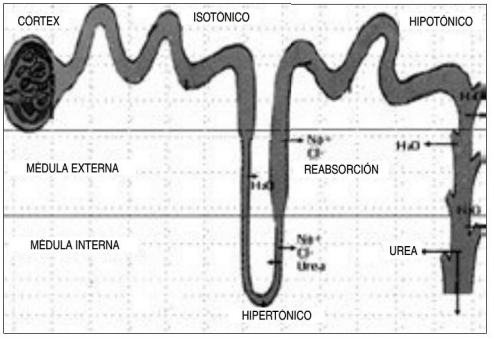


Figura 5. Mecanismo regulador de contracorriente.

Concentración y dilución urinaria

Éste es un proceso complejo que requiere la integridad de un gradiente medular de solutos y la acción tubular de la hormona antidiurética (5, 18).

La creación del *gradiente osmoticomedular* se produce en el sistema contracorriente. (Figura 5).

La osmolalidad en el asa descendente de Henle y en el intersticio medular aumenta desde 300 mosm/kg hasta 1200 mom/kg en la zona medular más profunda; este fenómeno depende de la reabsorción de ClNa en la porción gruesa ascendente del asa de Henle, que además es impermeable al agua y a la urea. La reabsorción de ClNa condiciona la dilución progresiva de la orina, que al dirigirse al túbulo distal experimenta una elevación progresiva de la concentración de urea.

En los túbulos colectores cortical y medular externo se reabsorbe agua en antidiuresis, sin reabsorción de urea, mientras el túbulo colector en la porción medular interna es altamente permeable a la urea. La reabsorción de urea contribuye a la creación del gradiente osmótico medular.

El riñón posee la capacidad de regular el balance de agua, la osmolaridad y composición de los compartimentos líquidos del organismo. En el humano, el mayor volumen que puede ser excretado corresponde al 20% de la rata de filtración glomerular, lo que sería 1,5 lt/hora,

www.medilibros.com

con una osmolaridad de 50 mOsm; por el contrario, la capacidad máxima de concentración se halla en 1400 mOsm/L (5, 13).

Tabla 1. Valores normales de osmolalidad urinaria tras la administración de desmopresina (ADH) (24).

Edad	mOsm/kg
Tercer día	515
Sexto día	663
1-4 meses	707+-79
4-8 meses	781+-132
8-12 meses	864+-148
1 año	5525+-1170 (1120)
3 años	750+- 1330
7 años	825 +- 1285
14-18 años	1360

LAS ACUAPORINAS

Dentro del papel del riñón como regulador del agua corporal total juegan un rol fundamental las acuaporinas (2-4). Éstas constituyen una familia de pequeñas proteínas de membrana, monoméricas (30-32 kda) que pueden subdividirse en dos grupos: las acuaporinas clásicas y las acuagliceroporinas. Se diferencian fundamentalmente en que las primeras sólo son permeables a agua en forma selectiva y las segundas también permiten el paso de glicerol y otros solutos de bajo peso molecular.

Hasta el momento se conocen 11 acuaporinas diferentes y es posible que existan más, aún no identificadas; son nombradas como proteínas AQP seguidas del número correspondiente. AQP3, AQP7 y AQP9 son acuagliceroproteínas, las demás se consideran acuaporinas clásicas. Todas pueden ser reguladas por diversos factores intracelulares, entre los cuales son fundamentales el pH y la fosforilación, principalmente mediada por proteinquinasa A. Son proteínas integrales de membrana, que presentan una similitud estructural bastante notable. Todas tienen sus segmentos amino y carboxilo terminal intracelulares, están conformadas por dos mitades muy similares entre sí, unidas por el loop C; exhiben 6 segmentos transmembrana y los loop B y E son esenciales para la permeabilidad al agua del canal, es decir, son vitales en la formación del poro (7-9).

Todas son tetraméricas, aunque algunas pueden formar oligómeros más pequeños, como la AQP4. La mayoría de las acuaporinas son inhibibles por compuestos mercuriales, pero no es una característica común a todas, porque algunas pueden incluso ser activadas por éstos; el sitio de inhibición por Hg2+ ha sido localizado en el loop C, Cys 189, el cual no está presente en todos los tipos. Su permeabilidad al agua es alta, en el orden de 3 x 109 moléculas de agua por segundo, para la AQP1, y cifras cercanas para casi todas las demás. Requieren una energía de activación bastante baja, en el orden de 5 kcal/mol o menores. Las acuaporinas son altamente selectivas al paso de agua, impidiendo incluso el paso de protones; la estructura del poro acuoso impide que el agua protonada (H3O+) sea capaz de atravesar la barrera formada por el residuo Arg-195, el cual está conservado en todos los miembros de la familia y ocupa una posición preponderante en el poro. Existe una segunda barrera al paso de protones, formada por un fuerte dipolo en el centro del poro formado por dos segmentos que contienen la secuencia NPA (asparagina-prolina-alanina), el cual reorienta las moléculas de agua al pasar, disrumpiendo las interacciones entre una molécula y la siguiente, lo cual elimina la posibilidad del transporte de protones simultáneamente. En general, estos canales de agua tampoco permiten el paso de otros iones, porque el tamaño del poro es aproximadamente de 2,8 Å, el cual es mucho menor que el diámetro de cualquier ión hidratado. La presencia de un residuo alternativo a His-180, como Gly, está asociada con un diámetro del poro mayor, como sucede en las acuagliceroporinas, lo cual permite el paso de glicerol y otros soluto (2, 10, 12).

La primera acuaporina descrita fue la acuaporina 1 (AQP1) (Figuras 6-A y 6-B). Es la acuaporina más abundante en las membranas animales y posiblemente la de expresión menos selectiva (8-10). Ha sido la acuaporina prototipo pues fue la primera en ser descrita y por tanto es la más estudiada hasta el momento, lo cual ha permitido conocerla mejor que todos los demás miembros de la familia. Fue descubierta inicialmente en eritrocitos, pero su

www.medilibros.com

presencia se ha demostrado en la mayor parte de epitelios. Esta secuencia de aminoácidos fue observada de manera abundante en la membrana apical y basolateral del túbulo proximal, segmento descendente del asa de Henle, en el endotelio capilar de otros órganos como pulmón, capilares peribronquiales, ojo y epitelio del plexo coroideo (10).

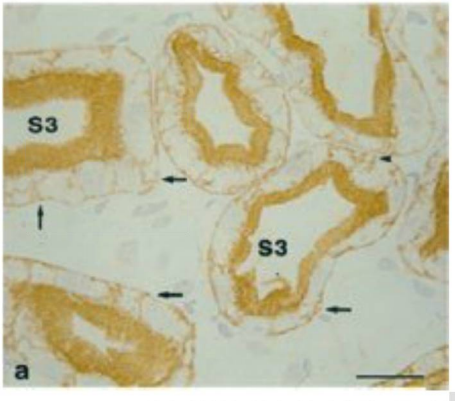


Figura 6-A. Estudio microscopia electrónica de luz, AQP1 túbulo proximal de ratón. Reproducido J Cel Biol.

www.medilibros.com

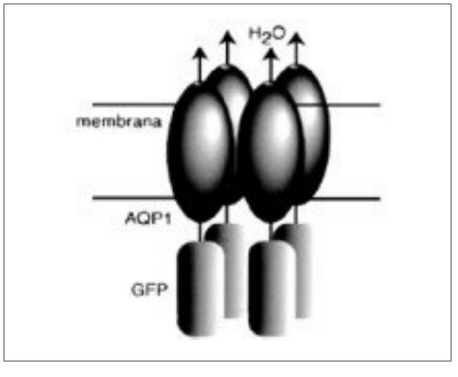


Figura 6-B. Acuaporina 1.

Esta acuaporina es crítica para la reabsorción renal de agua, pues el túbulo proximal es responsable por la reabsorción de las dos terceras partes de toda el agua filtrada; su expresión defectuosa o su ausencia produce un riñón incapaz de concentrar la orina en forma eficiente, por la elevada carga de agua que debe manejar la nefrona distal; además, la elevada permeabilidad al agua del segmento descendente del asa de Henle es vital para el mecanismo de cantracorriente, fundamental para mantener el gradiente osmolar medular, el cual es el fundamento principal para que se pueda dar la dilución y concentración de orina (2, 7, 10).

Se sabe que las acuaporinas sobre las cuales tiene acción la vasopresina (ADH) son la acuaporina 2 y 4. Éstas se insertan en la membrana luminal de las células principales que representan el 60-70% de las células del túbulo colector, y actúan como un canal que permite el transporte pasivo de agua. La AQP2 (figura 7) se inserta exclusivamente en las membranas apicales en los túbulos distales y colectores renales y es la responsable de la permeabilidad apical al agua de este segmento de la nefrona (16).

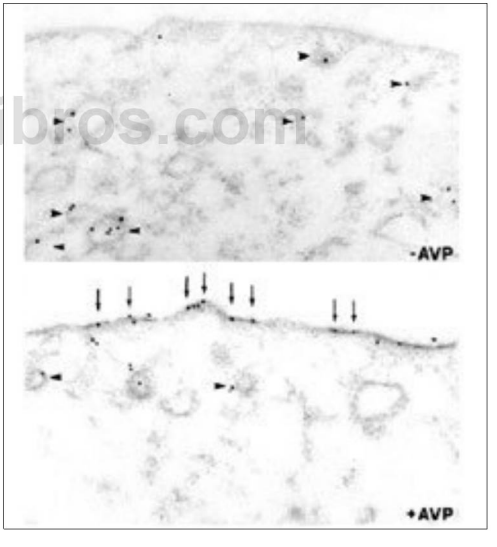


Figura 7. Microscopia electrónica de AQP2 em túbulo colector antes y después de la acción de vasopresina. Magnificación y reproducción Prot Nat Acad Sci USA.

Los canales acuosos formados se localizan en pocillos recubiertos de clatrina (proteína propia de la membrana celular).

En presencia de la ADH se produce un aumento de agregados intramembranosos dentro

de cada pocillo, así como aumento del número de pocillos. Cuando la hormona está presente se mantiene el fenómeno de exocitosis, que permite el despliegue de los canales acuosos en el interior de la membrana. Cuando la hormona desaparece predomina el fenómeno de endocitosis, que extrae los canales acuosos de la membrana y los incorpora a vesículas intracitoplasmáticas para iniciarse de nuevo el ciclo cuando la ADH vuelve a estimular los receptores de V2 (19).

Diversas mutaciones congénitas en el gen que codifica AQP2 y que inducen una alteración en las propiedades fundamentales de la proteína pueden producir un tipo de diabetes insípida nefrogénica, condición caracterizada por poliuria e incapacidad para concentrar la orina, con la consecuente pérdida incrementada de líquidos y deshidratación, las cuales originan polidipsia compensatoria.

La AQP 4 se localiza de manera predominante a nivel cerebral, retina y nervio óptico. Es muy abundante en regiones osmosensibles, como el núcleo supraóptico del hipotálamo, donde está presente en la región que rodea las neuronas secretoras de ADH, por lo cual se cree que interviene en la regulación de su producción (4).

La acuaporina 3, además de ser permeable al agua, es permeable al glicerol y a la urea, se desconocen aún sus funciones específicas. La AQP3 se expresa en la membrana basolateral de las células principales del túbulo colector, no es sensible a ADH ni a ninguna otra hormona; allí parece intervenir en el flujo basolateral de agua sólo bajo máxima estimulación por ADH, también observada en el epitelio nasofaríngeo (20).

La acuaporina 5 (AQP 5) está localizada en la membrana apical de células epiteliales en múltiples glándulas, tales como las sudoríparas, lacrimales, salivares y submucosas respiratorias; su principal papel fisiológico consiste en regular el flujo de agua hacia la luz glandular. También han sido encontradas en los neumocitos tipo I y su disfunción está relacionada con múltiples enfermedades respiratorias como el asma y la bronquitis crónica. También es expresada en el epitelio corneal, donde contribuye a la hidratación de la córnea y al mantenimiento de la transparencia de ésta.

La acuaporina 6 se localiza en las vesículas intracelulares de los podocitos glomerulares, túbulo proximal y células alfa, intercaladas del túbulo colector. Se ha observado que esta proteína se activa con pH bajos, produciendo incremento en la permeabilidad de agua (22).

La acuaporina 7 (AQP7) fue identificada inicialmente en tejido adiposo donde es expresada ampliamente, aunque también parece estar presente en muchos otros tejidos como espermatocitos y túbulo proximal renal. Es permeable a glicerol y parece ser una ruta alterna para la salida del glicerol producido durante la lipólisis, sin embargo, su papel fisiológico aún está siendo evaluado.

La acuaporina 8 (AQP8) está presente exclusivamente en membranas intracelulares; ha sido hallada en células epiteliales de túbulo proximal renal, túbulo colector renal, yeyuno, íleon, colon, bronquios y glándulas salivales; además parece estar presente en hepatocitos y testículo. Exhibe permeabilidad a la urea, pero su función específica aún permanece en estudio (3, 7, 11).

La AQP9 ha sido identificada en hepatocitos, células en las cuales parece cumplir su principal papel. Es también permeable a otros solutos de bajo peso molecular y puede funcionar como una ruta de entrada para glicerol durante la gluconeogénesis.

La AQP10 es la más recientemente informada, fue hallada en duodeno y yeyuno, pero al parecer se encuentra en epitelios en forma inespecífica, pero aún no hay datos acerca de su función (2).

www.medilibros.com

REFERENCIAS

1. Melvin Bonilla Felix. Development of water transport in the collecting duct, Am J Physiol Renal 2004; 287: F1093-F1101.
2. Peter Agre, Landon King, Masto Yasui, Wm Guggino, Ole Setter Ottersen; Yoshinori Fujiyoshi, Andreas Ángel, Soren Nielsen. Topical Review: Aquaporin water channels-from atomic structure to clinical medicine. Journal of Phisiology 2002; 5-16.
3. Tajkhorshid E, Nollert P, Jensen MO, et al. Control of the selectivity of the aquaporin water channel family by global orientational tuning. Science 2002; 296: 525-530.
4. Kozono D, Yasiu M, King LS, Agre P. Aquaporin water channels: atomic structure and molecular dynamics meet clinical medicine. J Clin Invest 2002; 109: 1395-1399.

5. Manfred Boehm, Elizabeth Nabel. Angiotensin converting enzyme 2, NEJM 2002; 1795-97.
6. Rose & Post. Trastorno de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. 5° edición. Harvard Medical School 2002, Capítulos 4, 7, 8, 9.
7. Venero JL, Vizuete ML, Machado A, Cano J. Aquaporins in the central nervous system. Prog Neurobiol 2001; 63: 321-336.
8. Kong Y, Ma J. Dynamic mechanisms of the membrane water channel aquaporin-1 (AQP1). Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 14345-14349.
9. King LS, Nielsen S, Agre P. Defective urinary concentrating ability due to a complete deficiency of aquaporin-1. N Engl J Med 2001; 345: 175-179.
10. Murata K, Mitsuoka K, Hirai T, et al. Structural determinants of water permeation through aquaporin-1. Nature 2000; 407: 599-605.
11. Homer W. Smith. Aquaporin Water channels in kidney. J Am Neprhol 2000; 11: 764-777.
12. AS. Verkman and Alok K. Mitra. Structure and function of aquaporin water channels. Am J. Physiol Renal Physiol 2000; 278: F13-28.
13. Maya Hijuelos. Líquidos y electrolitos en pediatría. Diagnóstico y tratamiento 2003; 98-107.
14. Soriano Rodríguez. Función renal. En Gordillo Paniagua. Nefrología pediátrica 2002; 27-63.
15. Ellis R. Levin, MD, David G Gardner MD, Willis Samson. Natriuretic peptides, The New England Journal 1998; 339(5): 321-28.
16. Fushimi N, Sasaki S, Marumo F. Phosphorylation of serine 256 is required for cAMP-dependent regulatory exocytosis of the aquaporin-2 water channel. J Biol Chem 1997; 272: 14800-14804.
17. Guyton A, Hall JE. Textbook of Medical physiology, 9 edición. WB Saunders 1996; 43-55, 183-197.
18. Nielsen S, Chou CL, Marples D, Christensen EI, Kishore BK, Knepper MA. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. Proc Nat Acad Sci USA 1995; 92: 1013-1017.
19. Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, et al. Requirements of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. Science 1994; 264: 92-95.
20. Vanos CH, Deen PM, Dempster JA. Aquaporins: water selective channels in biological membranes. Biochim Biophys Acta 1994; 1197: 291-309.
21. Martin G Kogan. Líquidos y electrolitos. Fisiología y fisiopatología. México 1993; 89-113.
22. Fushimi K, Uchida S, Hara Y, Hirata Y, Marumo F, Sasaki F. Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. Nature 1993; 361: 549-552.
23. Borrero Jaime, Montero Orlando. Fundamentos de Medicina: Nefrología. Corporación para investigaciones biológicas, 4° edición. Medellín, Colombia 2003.
24. Spitzer A. Twenty-one years of developmental nephrology: the kidney then and now. Pediatr Nephrol 2003; 18(2): 165-173.

9 MECANISMOS REGULADORES DEL AGUA CORPORAL

Jaime Fernández Sarmiento, MD

El entendimiento de los mecanismos que participan en la regulación del agua corporal total es fundamental para poder intervenir cuando nos enfrentamos a estados patológicos de pérdida del equilibrio hídrico como la deshidratación. Tradicionalmente, se han descrito mecanismos que se encargan de controlar y mantener dicho equilibrio pero en los últimos años se han alcanzado importantes avances en la identificación de cuáles son los más importantes y hemos entendido realmente el papel que juega cada uno de ellos, así como la forma exacta como ejercen sus efectos.

Uno de los objetivos fundamentales del mantenimiento de la homeostasis es el de sostener una adecuada perfusión tisular que es esencial para el metabolismo celular normal. La presencia de varios factores reguladores, ubicados a diferentes niveles demuestra la diferencia importante que existe entre la regulación de volumen y la regulación de osmolaridad. Estos mecanismos de equilibrio no se activan exclusivamente frente a estados de pérdida de volumen. En situaciones normales también. Por ejemplo, el cambio de posición de sentado a bipedestación por gravedad, tiende a causar hiperperfusión y acumulación de líquido en las extremidades inferiores e hipoperfusión a nivel cerebral. Frente a esta situación el organismo activa receptores (de presión en el seno carotídeo) para aumentar la actividad simpática que contribuye a preservar la perfusión cerebral.

Durante el desarrollo del presente capítulo, el lector encontrará las principales descripciones fisiológicas de cada uno de los factores que regulan el agua corporal total así como sus diferentes interrelaciones y cómo deberían aplicarse estos principios al momento de realizar una adecuada reposición hidroelectrolítica.

Aunque son muchos los factores que participan en mantener la homeostasis del agua en pediatría (tabla 1) describiremos los más importantes.

Tabla 1. Mecanismos reguladores del agua corporal total.

Mecanismo	Función
Sed	Conservar agua endógena a partir de fuente exógena
Antidiurética	Reabsorber agua en el túbulo colector a través de las acuaporinas
Eje Renina-angiotensina-aldosterona	Preservar homeostasis circulatoria frente a pérdida de agua y sal así como equilibrar función miocárdica con función renal
Riñón	Resorción del ultrafiltrado plasmático
Receptores periféricos	Responder frente a cambios de volumen, presión, estado ácido base para mantener equilibrio hídrico
Péptido natiurético auricular	Potente vasodilatador, natiurético y diurético responsable de colaborar en el control de la presión arterial y de la expansión de volumen

MECANISMO DE LA SED

Cualquier ser humano, cuando se ve sometido a una pérdida aumentada de líquidos ya sea por ejercicio intenso, sudoración excesiva, pérdidas renales o gastrointestinales trata de compensar de manera rápida y efectiva recuperando estas pérdidas endógenas a partir de fuentes exógenas.

El mecanismo de la sed se define como aquél en que el ser humano y los mamíferos perciben el deseo conciente de beber agua o líquido. Lastimosamente, en pediatría es un mecanismo activo sólo en los niños en quienes tienen posibilidad de expresarlo, ya sea por su edad o limitantes físicas.

Su sitio de control está ubicado en sistema nervioso central (SNC) a lo largo de la pared anteroventral del tercer ventrículo que es la misma zona donde se provoca la liberación de ADH. Existe otra pequeña área situada anterolateralmente en el núcleo preóptico que, cuando es estimulada eléctricamente, produce inmediatamente un deseo de beber que continúa mientras dura la estimulación. El conjunto de todas estas áreas reciben el nombre de centro de la sed.

Estudios hechos en animales han demostrado que cuando a las neuronas del centro de la sed se les inyecta en su periferia soluciones de cloruro de sodio hipertónicas se estimula la conducta dirigida a beber líquido. Estas células funcionan probablemente como osmorreceptores para activar el mecanismo de la sed, del mismo modo que éstos estimulan la liberación de ADH. Se cree que el umbral osmótico para la activación del mecanismo de la sed es equivalente al de la ADH o tan solo 2-5 mOsm/kg más alto. Esto quiere decir, que *ante un cambio de osmolaridad primero se libera ADH y luego se activa el mecanismo de la sed.*

El aumento de la osmolaridad del líquido cefalorraquídeo en el tercer ventrículo tiene el mismo efecto promotor del deseo de beber. Es probable que el *órgano vasculoso de la lámina terminal*, que se halla inmediatamente por debajo del piso del III ventrículo esté íntimamente implicado en la mediación de esta respuesta.

ESTÍMULOS DE LA SED

Tradicionalmente se han descrito varios mecanismos que activan el mecanismo de la sed por diferentes rutas: (tabla 2)

Tabla 2. Control de la sed.

Aumento de la sed	Disminución de la sed
Aumento de OSM	Disminución de OSM
Disminución del volumen sanguíneo	Aumento del volumen sanguíneo
Disminución de la presión arterial	Aumento de la presión arterial
Aumento de la angiotensina II	Disminución de angiotensina II
Sequedad de la boca	Distensión gástrica

a. ***Incremento de la osmolaridad (OSM) del líquido extracelular:*** Es probablemente uno de los más importantes. Este aumento de la OSM extracelular produce deshidratación intracelular en el centro de la sed, estimulando así la sensación de sed. La respuesta será entonces beber agua y por lo tanto diluir el líquido extracelular buscando llevar la OSM a la normalidad. También se ha demostrado que con un aumento de tan sólo 2 mq/lit de sodio por encima de lo normal se activa el mecanismo de la sed, lo que ocasiona el deseo de beber agua. Este valor recibe el nombre de *umbral para beber*. Por tanto, incluso pequeños incrementos en la osmolaridad se siguen de ingestión de agua, que restablece los valores normales de volumen y osmolaridad.
b. ***Descenso de la presión arterial y del volumen del líquido extracelular (LEC):*** La forma como se estimula probablemente sea debido a las aferencias desde los barorreceptores arteriales sistémicos y cardiopulmonares de la circulación.
c. ***Angiotensina II:*** Estudios en animales han demostrado que la angiotensina II también tiene su efecto a nivel del órgano subfornical y sobre el órgano vasculoso de la lámina terminal. Al parecer este efecto también depende de los cambios de osmolaridad del LEC
d. ***Sequedad de la boca y la mucosa del esófago:*** Estos dos factores pueden por sí solos provocar sensación de sed. Por eso un niño puede sentir alivio de su sed casi inmediatamente después de beber agua incluso antes de que ésta se haya absorbido por el tracto digestivo y aún no haya tenido efecto sobre la osmolaridad de LEC. Este efecto es probablemente mediado por quimiorreceptores presentes en la orofaringe, que rápidamente son estimulados y tienen su efecto directo sobre el centro de la sed incluso antes de normalizar la OSM sanguínea. El grado de supresión de la sed por esta vía está directamente relacionado con el volumen de líquido y el frío del fluido que sea ingerido.

Estudios en perros han demostrado que la distensión del estómago por inflar un balón en

www.medilibros.com

su interior puede mitigar la sensación de sed en muchos casos. Sin embargo el alivio de las sensaciones de sed causadas por vías gastrointestinales y faríngeas es de corta duración. El deseo de beber sólo se satisface por completo cuando la osmolaridad plasmática, el volumen sanguíneo o ambos se normalizan.

Así como existe el estímulo para desencadenar el mecanismo de la sed, también existe la forma de producir un freno a dicho estímulo para evitar la sobrehidratación (Tabla 2). Cuando un niño bebe líquido, deben transcurrir entre 30 y 60 minutos para que el agua se absorba y se distribuya por todo el organismo. Si la sensación de sed no se aliviará temporalmente por los quimiorreceptores faríngeos después de beber agua, el niño seguiría bebiendo más y más lo que llevaría a sobrehidratación y a la dilución excesiva de líquidos corporales.

En el niño normalmente los mecanismos de la sed y la hormona antidiurética trabajan en paralelo para regular con precisión la osmolaridad y la concentración de sodio del LEC. Esto funciona incluso cuando existe una ingesta exagerada de sodio o una administración excesiva del mismo, lográndose mantener la osmolaridad plasmática en un valor constante. La figura 1 muestra que un aumento de la ingestión oral de sodio de hasta de seis veces lo normal no tiene prácticamente ningún efecto sobre la concentración de sodio plasmático. La condición sine qua non para que esto ocurra es que esté funcionando perfectamente tanto el mecanismo de la sed como la ADH.

Cuando uno de los dos mecanismos fallan (ADH o sed) el otro puede tratar de controlar la osmolaridad y concentración de sodio extracelular con cierta eficiencia, mientras exista suficiente ingestión de líquido para compensar el volumen de orina perdido cada día, así como el volumen suficiente para reemplazar las pérdidas insensibles.

Sin embargo, cuando ambos mecanismos fallan simultáneamente ni la concentración de sodio ni la osmolaridad pueden controlar adecuadamente el aporte aumentado de sodio y pueden ocurrir cambios en la osmolaridad del plasma que puedan amenazar la vida.

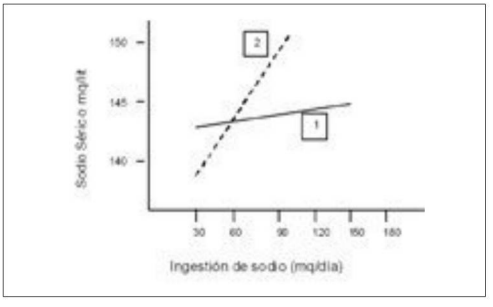


Figura 1. Efecto de las grandes variaciones de la ingestión de sodio sobre su concentración en el LEC en perros.
1. En condiciones normales
2. Luego del bloqueo de los sistemas de retroalimentación de la ADH y de la sed.

Es importante que se observe que el control de la concentración de sodio del LEC es deficiente en ausencia de dichos sistemas.

HORMONA ANTIDIURÉTICA

La hormona antidiurética (ADH) también conocida como arginina-vasopresina (AVP) es un nonapéptido producido en el citoplasma de células gigantes en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo la cual se desplaza como una prohormona a la hipófisis posterior o neurohipófisis donde también se sintetiza la oxitocina.

Oliver y Schafer, en 1895, fueron los primeros en observar el efecto vasopresor de los extractos de pituitaria. Años más tarde fué descrito el efecto antidiurético. En 1913, Farini en Italia y Von den Velden en Alemania, manejaron pacientes con diabetes insípida aplicando extractos de neurohipófisis. El extracto disminuía el gasto urinario, incrementaba la densidad de la orina y reducía la sed. En 1920, Krogh encontró que la aplicación tópica de hormona de la hipófisis posterior inducía vasoconstricción en los capilares de las orejas en perros. Posteriormente, Turner en 1951 y Vigneaud en 1954, aislaron y sintetizaron la secuencia de los péptidos individuales con capacidad presora y antidiurética (vasopresina) y con capacidad de contracción de músculo liso y efecto en la secreción de leche (oxitocina).

En muchos mamíferos la vasopresina y la oxitocina difieren solamente en dos aminoácidos. De hecho el modificar la l-arginina con

D-arginina en la posición 8 de la vasopresina junto con deaminación del amino-terminal permitió obtener un análogo de esta hormona con actividad presora y antidiurética prolongada (desmopresina).

En el hipotálamo, donde se sintetiza la ADH, como decíamos, en principio es liberada como una prohormona cubierta por gránulos de 120 a 180 nm y con un peso molecular de 20.000 dalton. Contiene tres péptidos en serie: ADH, neurofisina y un glucopéptido (conocido como copeptina). Los dos primeros se liberan en la hipófisis posterior por exocitosis dependiente de calcio cuando el axón se despolariza por un estímulo osmorreceptor o barorreceptor. Además, algunos gránulos secretores producidos en el núcleo paraventricular penetran en el líquido cefalorraquídeo o en los capilares portales de la eminencia media. Este efecto explica el porqué algunos pacientes con lesiones de la hipófisis posterior o el tracto supraopticohipofisiario o debajo de la eminencia media no producen déficit de ADH (diabetes insípida), pues la ADH producida en el hipotálamo tiene acceso directo a la circulación sistémica.

La ADH tiene una vida media corta en el plasma, tan sólo de 10 a 20 minutos porque es rápidamente depurada a nivel renal y hepático, así como degradada por una enzima plasmática específica de vasopresina (llamada vasopresinasa). Esta enzima es una peptidasa que rompe el cistein-amino-terminal de la vasopresina. Es por esto que el derivado sintético de vasopresina (desmopresina) tiene una vida media de 8 a 24 h, fundamentalmente porque es insensible a la degradación de su amino-terminal. Durante el embarazo la placenta secreta vasopresinasa, casi cuatro veces más que el valor habitual aumentando la rata de aclaración metabólica de la vasopresina. El gen que codifica la vasopresina normalmente está ubicado en el ser humano en el cromosoma 20.

Acciones

Reabsorción de agua

La ADH es el principal determinante fisiológico de la tasa de excreción de agua libre. Su principal efecto ocurre a nivel renal y consiste en aumentar la permeabilidad del agua en las membranas luminares de los túbulos colectores tanto a nivel cortical como medular, promoviendo de esta manera la reabsorción de agua.

Existen tres receptores principales de ADH: Los receptores V1, V2 y V3 (conocido también como V1b) (tabla 3). Los receptores V1 se expresan fundamentalmente en el músculo liso vascular y en el hepatocito. Su activación induce vasoconstricción y liberación de prostaglandinas por lo que a dosis suprafisiológica (casi 7 veces su valor normal) ha sido usado dentro de las estrategias de reanimación en pacientes con ritmo de colapso tipo fibrilación ventricular y taquicardia ventricular sin pulsos. Igualmente, a nivel hepático el estímulo de estos receptores se sabe que inducen glicogenólisis. Estos receptores han sido descritos recientemente en algunas otras células como las plaquetas (donde inducen agregación), así como en otras partes del cerebro (amígdala, hipocampo e hipotálamo).

www.medilibros.com

Tabla 3. Receptores de vasopresina.

Receptor	Tejido	Efecto principal	Mensajero intracelular
V1R	Músculo liso vascular, riñón (vejiga, adipositos, plaquetas, bazo)	Vasodilatación directa e indirecta	Fosfoinositol (activando fosfolipasa C)
V2R	Túbulo colector renal Endotelio	Incrementa permeabilidad al agua Vasodilatación	Aumento del AMP cíclico Mediado por óxido nítrico
V3R	Hipófisis	Neurotransmisor y liberación de ACTH	Aumento del AMP cíclico
Receptor de oxitocina (OTR)	Útero, glándula mamaria	Vasoconstricción	Fosfolipasa C
	Endotelio	Vasodilatación	Óxido nítrico

Los receptores V3 están ubicados en células liberadoras de corticotropina de la hipófisis anterior y actúan a través de la vía del fosfatidilinositol incrementando la secreción de hormona adenocortiocotropina. (ACTH). Algunos autores han descrito otro tipo de receptores que son los denominados receptores de oxitocina (OTR). Estos receptores están ubicados en el útero, glándula mamaria y en el endotelio de la aorta y arteria pulmonar. Estudios hechos en paciente sépticos han demostrado que al ser estimulados estos receptores generan vasodilatación a través de inducir liberación de óxido nítrico de las células endoteliales.

Los receptores V2 son los que son estimulados para que se reabsorba agua. Este mecanismo es mediado por adenilciclasa y AMPc cíclico (figura 2).

Una vez la vasopresina es liberada por aumento de la osmolaridad del LEC ó disminución del volumen circulante efectivo, interactúa con su receptor en el túbulo colector, se estimula el segmento alfa de la proteína G ligada al receptor con lo que se activa y es estimulada la adenilciclasa. Este estímulo aumenta los niveles de AMPc con lo que se activa la protein kinasa A que promueve la fusión de vesículas citoplasmáticas que contienen canales de agua con la membrana apical. Estos canales de agua son conocidos como acuaporinas (pequeñas proteínas de membrana monoméricas). Como resultado, la membrana se vuelve permeable al agua (un incremento casi de 100 veces su valor basal). Por un gradiente osmótico creado por el sodio, el agua se reabsorbe por vía transcelular, entrando en principio a la célula a través de la acuaporina 2 de la membrana apical y saliendo de la célula al intersticio a través de la acuaporina 3 y 4 las cuales están en la membrana basolateral. Este movimiento de agua está favorecido por un gradiente osmótico generado por un intersticio hipertónico.

Equilibrio electrolítico

La ADH, además de aumentar la permeabilidad al agua tiene efecto sobre otras funciones del túbulo colector. Se ha demostrado que favorece la reabsorción de sodio y la secreción de potasio (K). El papel real de estos efectos es incierto porque la ADH no parece jugar un papel protagónico en el mantenimiento del equilibrio electrolítico o ácido base. Sin embargo, *la estimulación de la secreción de K permite que la ADH regule el transporte de agua sin interferir*

www.medilibros.com

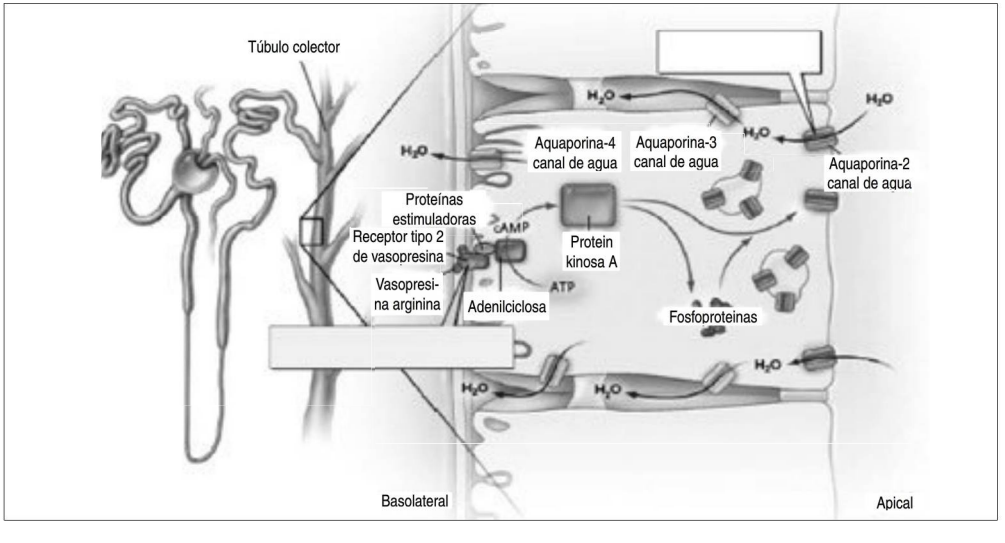


Figura 2. Mecanismo de acción renal de la ADH.

en el del K. La reabsorción de agua estimulada por la ADH disminuirá de forma inadecuada la secreción de potasio al disminuir también el flujo de orina distal.

Resistencia vascular

Como se mencionó los efectos sobre el agua de la ADH están mediados por los receptores V2. Al estimular los receptores V1 se promueve el recambio de fosfatidilinositol y se incrementa la resistencia vascular sistémica. La liberación de ADH se aumenta de forma significativa en presencia de disminución del volumen circulante efectivo.

Tanto en el choque hemorrágico como en el séptico se ha encontrado una variación bifásica en los niveles de vasopresina. En las fases tempranas del choque niveles altos de vasopresina son encontrados con el objetivo de sostener perfusión de órganos terminales. Cuando el estado de choque progresa, los niveles de vasopresina en plasma no siguen aumentando y por lo tanto fallan en su intento de sostener una buena presión de perfusión. Estudios hechos en perros han encontrado que ante un choque hemorrágico se incrementan los niveles plasmáticos de 100 a 1000 pg/ml en las fases iniciales. Sin embargo, si se sostiene el estado de choque el incremento inicial de niveles de vasopresina de 319 pg/ml fue seguido de un descenso a 29 pg/ml.

De la misma manera se ha encontrado que niveles bajos de vasopresina es una de las posibles causas del choque vasodilatado refractario a catecolaminas observado en algunos pacientes. La razón de esta relativa deficiencia es incierta pero se han propuesto varios mecanismos. En principio, la disminución de la reserva de vasopresina en la neurohipófisis en las fases avanzadas de choque debido a una excesiva estimulación de barorreceptores. En segundo lugar, se ha propuesto que puede existir una insuficiencia autonómica, sugerida por una débil bradicardia refleja mediada por barorreceptores luego de iniciar las infusiones de vasopresina. En tercer lugar, bajas concentraciones de norepinefrina excitan las neuronas centrales que liberan vasopresina inicialmente y luego cuando se aumentan aún más los niveles de norepinefrina (endógena o exógena) se ejerce un efecto inhibitorio sobre la liberación de vasopresina. Finalmente, el aumento de la producción de óxido nítrico por el endotelio vascular de la neurohipófisis durante la sepsis puede tener un efecto inhibitorio sobre la producción de vasopresina.

Pero el efecto de la vasopresina no es solamente inducir vasoconstricción. Estudios hechos en animales han demostrado que a dosis bajas y en determinados órganos puede tener efecto vasodilatador, fundamentalmente relacionado con la inducción de liberación de óxido nítrico. Por ejemplo, se ha demostrado que a dosis menores de 100 pgr/ml en las arterias del polígono de Willis predomina el efecto vasodilatador. Estos estudios han demostrado también que el efecto vasoconstrictor es dosis dependiente habitualmente a dosis suprafisiológicas por encima de 100 pg/ml. El subtipo de receptor relacionado con la vasodilatación es desconocido. Al parecer es un receptor ubicado en el endotelio relacionado con el receptor de la oxitocina. El estímulo de las células endoteliales por oxitocina produce movilización de calcio intracelular y liberación de óxido nítrico. Por lo tanto, como se ha dicho, la vasodilatación inducida por la vasopresina está relacionada con la liberación de óxido nítrico.

Liberación de prostaglandinas renales

La ADH estimula la liberación de prostaglandinas renales, principalmente prostaglandina E2 (PgE2) y prostaciclina de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, túbulo colector y del intersticio medular y del mesangio glomerular. Estas prostaglandinas liberadas tienen los efectos antidiurético y vascular de la ADH. Estos efectos son mediados por receptores V1 que promueven el recambio de fosfatidilinositol con la formación de diacilglicerol, del que puede liberarse el ácido araquidónico, el precursor de las prostaglandinas mediante la activación de la fosfolipasa A2.

La localización de los receptores V1 estimuladores de la síntesis de prostaglandinas dentro del riñón se desconoce. Las células de los túbulos colectores tienen tanto receptores V1 (20% del total de receptores en el túbulo colec-

www.medilibros.com

tor cortical) como receptores V2 y es posible que ocurra un mecanismo de retroalimentación negativo local que sea mediado por estas prostaglandinas y que eviten un exceso de acción de la ADH con antidiuresis excesiva.

Otros efectos de la ADH

La hormona antidiurética se sabe juega un papel importante en la regulación de la liberación de cortisol y de los factores VIII y de von Willebrand en el endotelio vascular. La ADH es secretada con la hormona estimuladora de corticotropina (CRH) a partir de neuronas únicas de los núcleos paraventriculares y promueve la secreción de ACTH por las células corticotropas en la hipófisis mediante la activación de los receptores V3. Se ha demostrado que el cortisol tiene un efecto inhibitorio sobre la liberación de CRH y de ADH sobre los núcleos paraventriculares. La insuficiencia suprarrenal (en la que se reduce el nivel de cortisol) elimina este efecto inhibitorio, lo que causa la elevación persistente de la secreción de ADH. La alteración secundaria de la excreción de agua puede provocar por lo tanto oliguria e hiponatremia que es frecuente observarla en paciente con falla suprarrenal.

La ADH actuando sobre los receptores V2 también puede estimular la liberación de los factores VIII y von Wilebrand desde el endotelio. Aunque esta respuesta tiene un significado no conocido en niños normales, la administración de ADH es útil para disminuir la hemorragia de ciertas patologías como la hemofilia, enfermedad de von Willebrand y la insuficiencia renal en fase terminal.

REGULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE ADH

Los principales estímulos para la liberación de ADH son la hiperosmolaridad y la disminución del volumen circulante efectivo. El objetivo de esta liberación es favorecer la retención de agua en el riñón para disminuir la osmolaridad del plasma y aumentar el volumen del líquido extracelular hasta la normalidad. Esto tiene una retroalimentación negativa porque al disminuir la osmolaridad del plasma por sobrecarga de agua disminuirá la secreción de ADH.

Veremos a continuación los dos principales estímulos para la liberación de ADH y otros descritos como no osmóticos.

Osmótica

La velocidad de secreción de la vasopresina desde el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo está influenciada por variables fisiológicas, incluyendo la osmolaridad del plasma, el volumen intravascular, las náuseas y varios medicamentos. El principal determinante de la osmolaridad del plasma es el sodio por ser un soluto que determina la tonicidad (osmolaridad efectiva) y que por ende no atraviesa libremente membranas y juega un papel importante en la regulación del líquido extracelular, así como la glucosa aunque en menor proporción. Recordemos que la osmolaridad del plasma normal oscila entre 280 y 290 mOsm/kg.

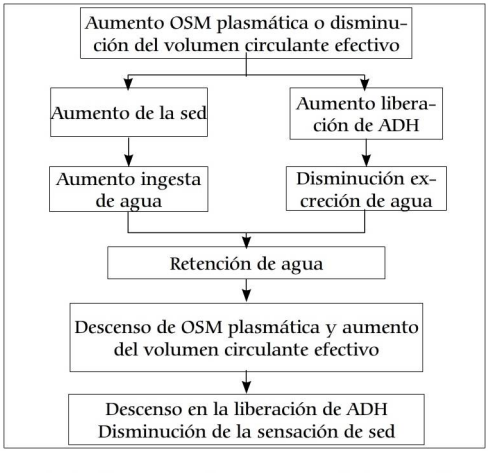
Desde hace varios años se conoce la relación que existe entre la liberación de vasopresina y un incremento de la osmolaridad. Los investigadores han encontrado que existe un osmosensor responsable de esta liberación. Neuronas del núcleo supraóptico pueden responder directamente a un estímulo hipertónico generando estímulos para la secreción de vasopresina, pero la mayoría de la evidencia sugiere que el osmorreceptor y las neuronas secretoras de vasopresina son anatómicamente distintas. El órgano vasculoso de la lámina terminales y el órgano subfornical que son áreas preópticas del hipotálamo por fuera de la barrera hematoencefálica, son sitios que tienen capacidad de osmosensores, porque su lesión se ha asociado a compromiso en la secreción de vasopresina e hipernatremia. Estos dos sitios en el hipotálamo son los conocidos como osmosensores responsables de inducir liberación de vasopresina ante pequeños cambios de la osmolaridad del plasma, como del 1-2 %.

La liberación de vasopresina también cambia frente a variaciones del volumen y de la situación hormonal (embarazo, esteroides). Después de la semana 17 de gestación el nivel para la liberación de ADH y para estimular el mecanismo de la sed, se disminuye en cerca de 10 mOsm/kg.

www.medilibros.com

En general *la concentración plasmática de sodio es el principal factor determinante de la liberación de ADH*, pues las sales de sodio son los principales solutos extracelulares efectivos como se mencionaba. Por el contrario, el aumento de la concentración plasmática de urea (BUN) no afecta la secreción de ADH, pues la urea es un osmol inefectivo que rápidamente atraviesa las membranas celulares y no induce el desplazamiento de agua en las células osmorreceptoras.

Como se describía, la contribución de la glucosa (el otro soluto con acción de osmol efectivo) en la regulación de la ADH es un poco más compleja y actúa de manera efectiva sólo en situaciones caracterizadas por déficit de insulina. Es decir, en situaciones normales el aumento de la concentración de glucosa estimula la liberación de insulina para que la primera entre a la célula (incluyendo las células osmorreceptoras) convirtiendo a la glucosa en un osmol ineficaz que no afecta la secreción de ADH. Sin embargo, en estados patológicos como la diabetes mellitus no controlada, la hiperglicemia se asocia a déficit de insulina o resistencia de su acción y por lo tanto la glucosa actuará como un osmol eficaz que por lo tanto cambia la osmolariad del LEC estimulando los osmorreceptores centrales y la liberación de ADH.



Cuadro 1. Retroalimentación para la estimulación de la liberación de ADH y del mecanismo de la sed.

No osmótica

Existen varios estímulos no osmóticos que influyen sobre la liberación de ADH. Probablemente el más importante sea la *disminución del volumen circulante efectivo*. Estudios en pacientes cirróticos, con falla cardíaca han demostrado que se puede secretar ADH incluso en presencia de una OSM plasmática baja lo que sugiere la existencia de receptores no osmolares, sensibles al volumen, relacionados con la liberación de ADH.

En esta respuesta participa de manera importante el estímulo aferente de los barorreceptores parasimpáticos del seno carotídeo. Los cambios en este estímulo aferente afectan la actividad del centro vasomotor de la médula espinal y por lo tanto la tasa de secreción de ADH de los núcleos paraventriculares (el núcleo supraóptico en comparación es importante para la osmorregulación pero no participa en la respuesta a los cambios de volumen).

Aunque los barorreceptores carotídeos son receptores de presión, responden a cambios en el volumen circulante efectivo y por tanto funcionan de manera indirecta como receptores de volumen. La sensibilidad de estos receptores es diferente a los receptores de osmolaridad del SNC. Sabemos que estos últimos estimulan la liberación o inhibición de la ADH con cambios tan solo del 1-2% de la OSM del plasma, mientras que para estimular a los barorreceptores carotídeos se requieren cambios tan grandes como del 10% del volumen circulante efectivo para tener el mismo efecto sobre la ADH. Por lo tanto, parecen ser mucho más importantes y sensibles los osmorreceptores en la regulación de la ADH al ser comparados con los barorreceptores.

La liberación de ADH también se asocia con otros factores que no se relacionan directamente con cambios de osmolaridad o de volumen. La náusea, probablemente sea el más potente, ya que puede causar un incremento de los niveles de ADH circulante de hasta 500 veces. No se conoce muy bien el mecanismo. Otros estímulos relacionados con la liberación de ADH son el dolor, el estrés y los postoperatorios, entre otros.

Estos estímulos pueden ser clínicamente muy importantes si se administra una sobre-

www.medilibros.com

carga de agua libre (como ocurre cuando en niños se colocan mezclas de líquidos basales excesivamente hipotónicas, es decir con menos de 50 mq/lit ó 12,5 cc de cloruro de sodio por cada 500 ml de solución) porque se ha descrito retención de agua e hiponatremia iatrogénica severa hasta en el 10% de estos pacientes con riesgo de desarrollar daños neurológicos irreversibles.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es otro de los mecanismos involucrados en mantener el equilibrio hídrico corporal. Pero además de cumplir esta importante función contribuye en regular la presión arterial, la hemodinamia renal, y en ser factor regulador de la angiogénesis, en la reproducción y liberación de catecolaminas de la médula adrenal y de las terminales nerviosas. Muchas de las funciones del SRAA han sido identificadas y extrapoladas de estudios en animales y en adultos.

www.medilibros.com

Bioquímica del SRAA

La cascada enzimática que compone el SRRA tiene varios objetivos pero primordialmente producir angiotensina (Figura 3). El sustrato inicial es el angiotensinógeno que normalmente se produce en el hígado. Sobre este péptido actúa la renina, (una aspartil proteasa sintetizada en las células yuxtaglomerulares del riñón), la cual cataliza la hidrólisis de la unión leucil-leucina del angiotensinógeno dando lugar a la formación del decapéptido angiotensina I. Ésta a su vez es convertida en el octapéptido angiotensina II por medio de la enzima convertidota (ECA). Esta última también es metabolizada y finalmente se convierte en péptidos (angiotensina III, IV y angiotensina 1-7) más pequeños, todos con actividad biológica con participación activa en procesos biológicos. Antes se creía que el punto final era la producción de angiotensina II que es un potente vasoconstrictor. Hoy sabemos que dependiendo de la estimulación enzimática la angiotensina I puede convertirse en angiotensina II o en angiotensina 1-7 que es un potente vasodilatador. Por lo tanto, del equilibrio de este complejo sistema depende que predomine una acción vasodilatadora o vasoconstrictora. De hecho, el encontrar fármacos agonistas de la angiotensina 1-7 o estimulantes de sus receptores pueden volverse en el futuro excelentes herramientas para el manejo de la hipertensión arterial.

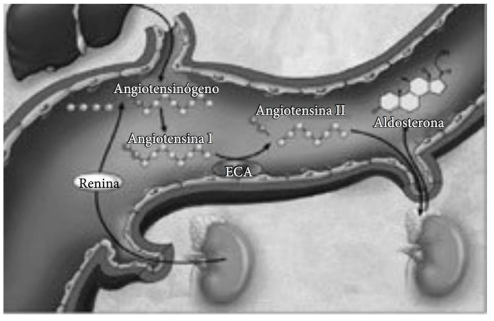


Figura 3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Integrantes del sistema RAA

Las moléculas y enzimas que participan en el funcionamiento de la cascada del sistema RAA merecen que sean analizados de manera individual:

- Angiotensinógeno: Es el sustrato para la producción de renina. Es una glicoproteína que circula y es sintetizada fundamentalmente en el hígado, aunque también puede producirse en el tejido adiposo, nervioso, riñón, ovario, testículo, pulmón, glándula adrenal, corazón, y leucocitos. Se ha logrado determinar que el gen que codifica para su síntesis está ubicado en el brazo corto del cromosoma 1. Su producción se aumenta por estimulación con esteroides, tiroxina, estrógenos y/o citoquinas así como frente a la hiponatremia.
- Renina: La producción de renina es fundamental para el inicio de la cascada. Su síntesis está influenciada por cambios en la presión hidrostática de las arteriolas aferentes glomerulares, niveles de angiotensina II y la cantidad de sodio que llega a la mácula densa. Esta enzima pertenece al grupo de

las aspartil proteasas, la cual se caracteriza porque tiene un grupo carboxi unido a un residuo (ácido aspártico) en el sitio activo. El único sustrato para la cual se produce y sobre el cual actúa es: angiotensinógeno. Normalmente se sintetiza en el aparato yuxtaglomerular y en las células dispuestas a lo largo de la vasculatura renal como preprorrenina que es un precursor inactivo. Este precursor es trasladado al retículo endoplásmico rugoso y se transforma en otra proteína que es también inactiva conocida como prorrenina. Aquí se transforma en renina, se almacena en gránulas para luego ser secretada. Cuando la renina llega a la circulación fracciona el angiotensinógeno e inicia la cascada enzimática ya descrita.

- Enzima convertidora de la angiotensina (ECA): Esta enzima cataliza la hidrólisis del carboxilo terminal de la angiotensina I para formar angiotensina II que es un potente vasoconstrictor y a la vez inhibe la degradación de un vasodilatador (bradicinina) por lo que los fármacos agonistas de esta enzima son tan útiles en la práctica clínica. Esta enzima se ubica en todo el endotelio formando parte de la membrana celular gracias a su segmento hidrofóbico. Principalmente se encuentra en la vasculatura pulmonar. También ha sido hallada en los túbulos proximales renales, epitelio intestinal, cerebro y espermatozoides.

  En el año 2000 se cambió la historia de esta enzima a describirse la enzima convertidora tipo 2 (ECA2). Esta enzima se expresa predominantemente en las células del endotelio vascular del corazón y del riñón. La ECA y la ECA2 tienen diferente actividad bioquímica. La angiotensina I es convertida a angiotensina 1-9 (con nueve aminoácidos) por la ECA2 pero también puede ser convertida en la angiotensina II (que tiene ocho aminoácidos) por la ECA. Aunque sabemos que la angiotensina II es un potente vasoconstrictor no se conoce con exactitud el efecto de la angiotensina 1-9, pero esta última puede ser convertida por la ECA a un péptido pequeño llamado angiotensina 1-7 el cual es un potente vasodilatador. (Figura 4).

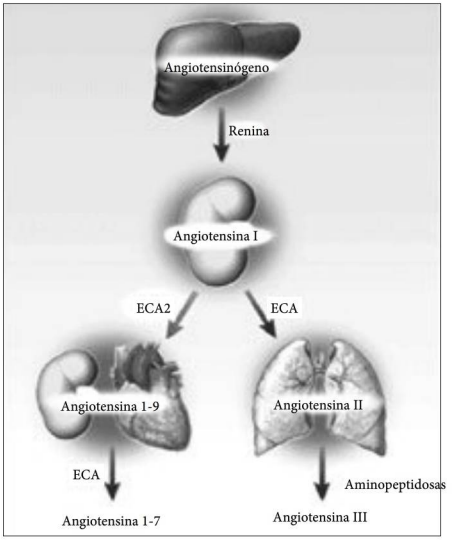


Figura 4. Enzima convertidora tipo 2.

- Angiotensina II: Esta proteína regula la presión arterial y el equilibrio hidroelectrolítico a través de sus acciones sobre los vasos sanguíneos, riñón, glándula suprarrenal, corazón y sistema nervioso central. Es uno de los más potentes vasoconstrictores que existen pero con un efecto que tan solo dura de 15 a 20 segundos. Por eso su producción debe ser regulada tan milimétricamente, porque en caso contrario el organismo sufriría consecuencias por su déficit (hipotensión) o por exceso (hipertensión). El factor más importante que determina su síntesis es la producción de renina porque como veremos más adelante puede ser producida por vías diferentes al eje RAA. La secreción de renina depende de la presión de perfusión o barorreceptores renales, composición del líquido en la mácula densa, los nervios renales y las catecolaminas circulantes. Una disminución de la presión de perfusión (como en hemorragias, choque) o disminución de la concentración de cloruro de sodio en la mácula densa (como en la hiponatremia o deshidratación) así como una activación del sistema nervioso simpático (estrés, frío) resulta en

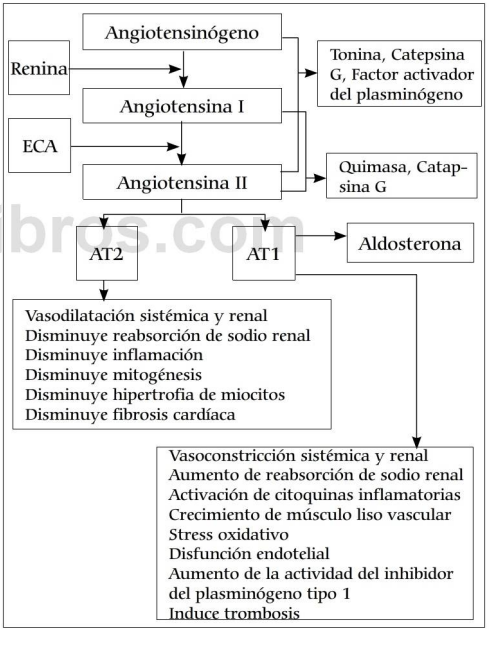
un aumento en secreción de angiotensina II y por lo tanto en un potente efecto vasoconstrictor. Ésta a su vez ejerce un efecto de retroalimentación negativa sobre la síntesis de renina con lo que se autorregula su producción.

Algunos autores han encontrado niveles de angiotensina II a nivel renales más altos que los niveles plasmáticos lo que sugiere que este polipéptido es secretado localmente y tiene efectos paracrinos. Pero también ha sido descrito que puede ser sintetizada directamente del angiotensinógeno y angiotensina I por vía diferente a la de renina y la ECA (cuadro 2). Esta vía es responsable del 40% de la angiotensina II que se encuentra en el riñón. Esto es importante tenerlo en cuenta cuando se usan fármacos que inhiben su producción porque puede observarse fracaso en sus acciones terapéuticas por la gran cantidad de angiotensina II que se produce localmente.

- Receptores de la angiotensina: La mayoría de las acciones biológicas de la angiotensina II en el riñón son mediadas por dos tipos de receptores plenamente identificados. Los receptores tipo 1 (AT1) se han encontrado en los vasos sanguíneos, riñón, glándulas adrenales, corazón, hígado y cerebro. Los receptores tipo 2 (AT2) se encuentran en la médula adrenal, útero, ovario, endotelio vascular, ciertas zonas del cerebro y en el feto. Ambos receptores son polipéptidos que contienen aproximadamente 360 aminoácidos compartiendo tan sólo el 30% de estos por lo tanto tienen acciones diferentes que realizan por diferentes vías (cuadro 2). El AT1 es codificado en el cromosoma 3 y el AT2 en el cromosoma X. El estímulo de los receptores AT1 induce potente efecto vasoconstrictor sistémico y renal mientras que los receptores AT2 induce potente efecto vasodilatador. Este es su principal efecto aunque tienen otros. (Cuadro 2).

Efectos del Sistema RAA en el riñón

Los efectos del sistema RAA sobre el riñón son amplios y variables. Fundamentalmente es responsable de la modificación del volumen intravascular y de la proliferación celular en la nefrona. La activación de los receptores AT1 en el riñón contribuye a la hipertensión a través de la retención de sodio y agua por acciones directas en las funciones del transporte tubular renal. La angiotensina II incrementa la reabsorción de sodio a través del estímulo de la bomba Na/K en la zona medular de la porción ascendente delgada del asa de Henle y de los canales de Na ubicados en el epitelio de los túbulos colectores corticales. También la aldosterona estimula la entrada de sodio a través de los canales epiteliales por activación de los receptores mineralocorticoides de las células principales del túbulo distal.



Cuadro 2. Vías alternas de síntesis de angiotensina II y funciones de los receptores de angiotensinógeno.

También se conoce que la angiotensina II perpetúa la producción de especies reactivas de oxígeno nefrotóxicas y estimula la proliferación celular y remodelación tisular por estimulación de la síntesis de sustancias profibróticas, citoquinas y factores de crecimiento. La sobreexpre-

sión de quemokinas, factores quimiotácticos, y moléculas de adhesión celular contribuyen a la proliferación celular anormal y fibrosis renal. Todos estos efectos juntos pueden incrementar el desarrollo de glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial. La aldosterona también tiene efectos mitogénicos y profibróticos. Ella estimula directamente la expresión y producción de citoquinas profibróticas que transforman los factores de crecimiento. En modelos animales el aumento de la aldosterona se ha asociado con incremento de la fibrosis renal y pérdida progresiva de la función.

RECEPTORES PERIFÉRICOS

El organismo responde normalmente a las variaciones del volumen circulante efectivo a través de diferentes pasos secuenciales pero los más importantes son dos:

1. Cambio percibido por los receptores de volumen
2. Estos receptores activan una serie de efectores para mantener la normovolemia a través de su influencia sobre el gasto cardíaco, resistencias sistémicas y la excreción renal de sodio y agua.

Recordemos que el volumen circulante efectivo (VCE) es la parte del líquido extracelular que se encuentra en el sistema arterial y que por lo tanto es el responsable de generar perfusión en los tejidos. Por lo tanto, el VCE varía con el volumen del líquido extracelular (LEC). Tanto el primero como el segundo son proporcionales a los depósitos corporales de sodio, pues las sales del sodio son los principales solutos extracelulares que actúan reteniendo agua en el LEC. Por lo tanto, la regulación del equilibrio de sodio y el mantenimiento del VCE son funciones íntimamente relacionadas. Una carga de sodio produce expansión de volumen mientras que las pérdidas de sodio causarán disminución del volumen.

Los *receptores de volumen, presión y químicos* son fundamentales para ayudar a mantener el VCE. Estos receptores se encuentran en la circulación cardiopulmonar, seno carotídeo y el arco aórtico así como las arteriolas aferentes glomerulares del riñón. Sin embargo, aunque se ha descrito clásicamente que estos responden a cambios en el volumen total o plasmático, realmente estos receptores responden a modificaciones en la distensión ósea en la presión. Por lo tanto, los receptores de volumen y presión se encuentran íntimamente relacionados. Por ejemplo, la pérdida de volumen asociada con el vómito se relaciona secuencialmente a reducción del retorno venoso al corazón, de las presiones de llenado intracardíacas, del gasto cardíaco y de la presión arterial sistémica.

En *el riñón* los principales receptores del volumen son los receptores de estiramiento del aparato yuxtaglomerular de la arteriola aferente y las células de la mácula densa. Estos receptores ejercen sus efectos a través del sistema renina-angiotensiona-aldosterona, la endotelina y el óxido nítrico.

Los *receptores extrarrenales* (aurícula y seno carotídeo) son los determinantes de la actividad del sistema nervioso simpático y del péptido natiurético. En el niño con diarrea y deshidratación la hipovolemia disminuyen las presiones de llenado auricular y sistémica, causando aumento del tono simpático (con el aumento de adrenalina y noradrenalina) y reducción en la liberación de hormona natiurética. Pero este mecanismo puede ser un poco más complejo. Recordemos que la presión arterial depende del gasto cardíaco y de la resistencia vascular sistémica (PA = GC x RVS). Una disminución del gasto cardíaco inicialmente no disminuye la presión arterial pero si el fenómeno se perpetúa induce hipotensión que es captado por los barorreceptores cardíacos y arteriales con cambios en la activación de los receptores aferentes de los centros vasomotores del tallo cerebral.

Estos centros inducen aumento del tono simpático periférico que buscan restaurar la presión de perfusión tisular como se describe a continuación:

- El aumento de la RVS genera vasoconstricción venosa que aumenta el aporte sanguíneo al corazón ya que aproximadamente del 7-15% del volumen vascular lo contiene normalmente el sistema venoso.

- Se incremente la frecuencia cardíaca (de hecho mucho antes de que se produzca hipotensión. En niños es el primer mecanismo compensatorio de bajo gasto) y la contractibilidad miocárdica, lo cual sumado al aumento del retorno venoso buscan aumentar el gasto cardíaco.
- La vasoconstricción arteriolar aumenta RVS lo que aumenta presión arterial a rangos normales. Por eso cuando ocurre hipotensión el fenómeno lleva varias horas en las que se han agotados todos los mecanismos compensatorios.
- Aumenta renina y por lo tanto angiotensina II para incrementar la vasoconstricción sistémica
- Aumenta la reabsorción tubular de sodio debido a un efecto adrenérgico directo como al aumento de la angiotensina II y aldosterona.

El papel de los *receptores cardiopulmonares* se comprueba con la respuesta a la inmersión en agua hasta el tórax. Cuando un ser humano hace este tipo de inmersión la presión hidrostática del agua en las extremidades inferiores causa redistribución del líquido intravascular desde las piernas hacia el tórax con el consecuente aumento del volumen sanguíneo central, distensión de la aurícula derecha, estímulo de receptores de volumen y presión, liberación de hormona natiurética, natriuresis y poliuria. Esto con el objetivo de restaurar la normovolemia. Aunque en este caso disminuye la secreción de aldosterona la respuesta natiurética muestra una mejor correlación temporal con el aumento asociado de la liberación del péptido natiurético. Este ejemplo también se observa en pacientes en quienes se utilizan cargas excesivas de cristaloides (más de 3 bolos de 20 cc /kg sin evidencia de pérdida activa) con la subsiguiente pérdida de agua y sodio por la orina.

PÉPTIDO NATIURÉTICO AURICULAR

El péptido natiurético auricular (PNA) es uno de los descritos recientemente que participan de manera activa en el control del agua corporal total ya sea de forma individual o interactuando con otras sustancias.

Fue descrito inicialmente en 1981 por el Dr Bold y cols, cuando encontraron que al aplicar extractos de aurícula por vía endovenosa a animales de laboratorio se producía una intensa poliuria, natriuresis y vasodilatación. Posteriormente, otros investigadores han profundizado acerca de esta familia amplia de péptidos, sus funciones, receptores y formas de autorregulación en toda la economía corporal.

www.medilibros.com

Estructura

La familia de los péptidos natiuréticos está conformada por principalmente tres moléculas descritos hasta la actualidad en la literatura (Figura 5):

- Péptido natiurético atrial o tipo A (PNa)
- Péptido natiurético cerebral o tipo B (PNc)
- Péptido natiurético tipo C.

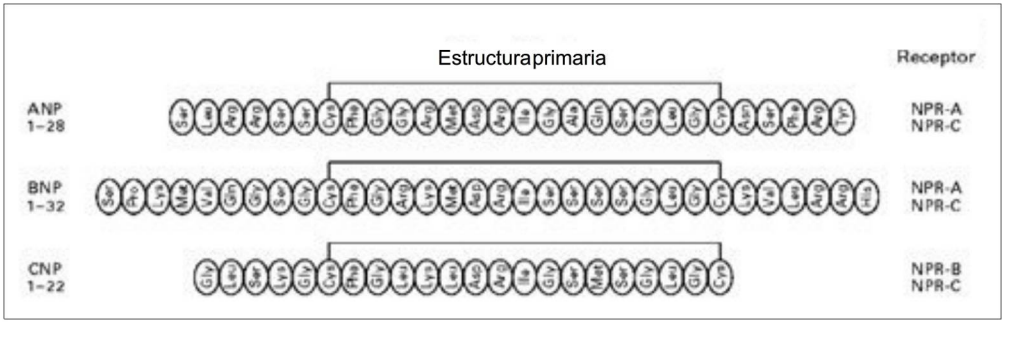


Figura 5. Secuencia de aminoácidos en los tres péptidos natiuréticos descritos en humanos.

El primero de ellos (PNa) es sintetizado primordialmente a nivel auricular por cambios fundamentalmente en el volumen. Es bien conocido que en la aurícula derecha existen receptores que generan estímulos químicos y eléctricos frente a la distensión producida por aumento del volumen plasmático. Estos receptores llamados tipo A y B son estimulados por el uso excesivo de bolos de cristaloides (más de 3 bolos de 20 cc/kg en niños), aporte exagerado de líquidos endovenosos, falla cardíaca, que entre otros liberan un precursor llamado propéptido natiurético atrial de 98 aminoácidos que posteriormente en la circulación sistémica es convertido en el PNa. Sin embargo, el gen de este último también es expresado en el riñón el cual por una vía alternativa genera un péptido de 32 aminoácidos llamado urodilatin. Este péptido es importante en la regulación local de la reabsorción de sodio y agua a nivel renal. También se conoce que la liberación del PNa es estimulada por varias hormonas y neurotransmisores como la vasopresina, endotelina y catecolaminas.

El péptido natiurético cerebral (PNc) originalmente fue identificado en extractos de cerebro de porcinos y se sabe que está presente en el cerebro humano pero considerablemente en mayor cantidad a nivel de los ventrículos cardíacos. Es sintetizado tanto en el ventrículo derecho como izquierdo ante aumento de volumen y presión. Ha sido sintetizado farmacológicamente y aprobado por la FDA en el 2001 para el manejo de la insuficiencia cardíaca (Nesiritide).

El péptido natiurético tipo c (PN tipo c) está compuesto por 2 moléculas de 22 y 53 aminoácidos que circulan de forma independiente a nivel plasmático. La primera de ellas se encuentra principalmente en el sistema nervioso central, hipófisis anterior, riñón y vasos renales. Es mucho más potente que el péptido de 53 aminoácidos.

Otros péptidos relacionados son la guanilina y uroguanilina que se producen principalmente en la mucosa gastrointestinal y activan la guanilato-ciclasa para generar monofosfato de guanosina (GMPc). Estos péptidos regulan el transporte de agua y sodio a través de la mucosa intestinal y ellos pueden ayudar a coordinar la absorción intestinal y la posterior excreción renal de sodio.

Receptores del PNA

Los PNA ejercen su efecto a través de la interacción con receptores de alta afinidad ubicados a nivel de la membrana citoplasmática y algunos al interior de la célula. Se conocen tres tipos de receptores: A, B, C. Los tipos A y B están ubicados en la membrana celular y ejercen su funciones a través de señales que involucran GMPc y median gran parte de los efectos cardiovasculares y renales del PNA. Los receptores A y B son estructuralmente similares y comparten el 44% de los dominios extracelulares. Al receptor tipo A se puede unir tanto el PNa como el PNc pero preferencialmente el primero y está ubicado principalmente en los grandes vasos sanguíneos. El receptor tipo B está ubicado principalmente en el cerebro. Tanto el A como el B están en el riñón y glándulas suprarrenales. Tiene un dominio externo que al ser estimulado activa un dominio interno que aumenta la guanilato ciclasa con el consiguiente incremente del GMPc que va a mediar los efectos biológicos. (Figura 6).

www.medilibros.com

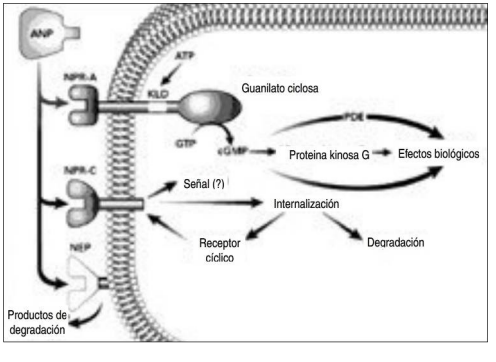


Figura 6. Mecanismo de acción del péptido natiurético auricular.

El receptor tipo C está involucrado con el aclaramiento de los diferentes péptidos. Cuando se unen el complejo péptido-receptor es internalizado a la célula, se degradan y luego el receptor emerge de nuevo a la membrana celular. Los tres PNA también son degradados por en-

dopeptidasas neutrales ubicadas en el riñón y vasos sanguíneos que se encargan de regular los niveles séricos y por lo tanto sus efectos biológicos.

Acciones del PNA

Los tres PNA tienen efectos sobre diferentes órganos de la economía corporal pero principalmente sobre el sistema cardiovascular, renal y SNC relacionados con el mantenimiento del agua corporal total y el equilibrio hidroelectrolítico. (Figura 7).

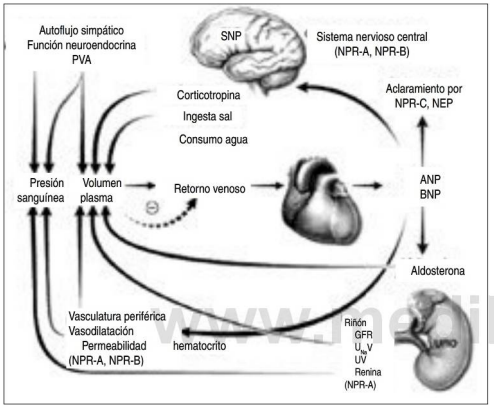


Figura 7. Efectos del péptido natiurético auricular.

Efectos cardiovasculares

Se ha demostrado que la infusión de bajas dosis de PNa reduce la resistencia vascular sistémica y en consecuencia la presión arterial induciendo hipotensión. Cuando se utiliza a altas dosis puede producir hipertensión sugiriendo el papel contrarregulatorio de los barorreceptores. Sin embargo, los efectos más comunes del PNa son los de producir una disminución de la presión arterial por reducción de la resistencia vascular sistémica especialmente en los vasos sanguíneos de capacitancia, generando disminución de la precarga por redistribución de líquido del espacio intravascular al compartimiento extravascular además de la producción de una potente natriuresis que genera pérdida de agua y sodio por el riñón. Estos efectos renales suprimen la función del eje renina-angiotensina-aldosterona y por lo tanto en estados de hipovolemia (como la deshidratación infantil) cuando se abusa de la carga de líquidos endovenosos (como sucede con la administración de más de tres bolos de cristaloides) se va a distender de forma súbita y abrupta todo el sistema de capacitancia venosa, se distiende la aurícula derecha, se libera PNa que induce vasodilatación, poliuria y natriuresis y por lo tanto el paciente va a perder todo el líquido con el cual estamos tratando de hidratarlo. Es por esta razón que no se debe abusar de la carga de líquidos endovenosos a excepción de situaciones en las que se tenga una resistencia vascular sistémica caída en extremo por el papel del óxido nítrico (choque séptico vasodilatado) en quienes si se ha demostrado que puede requerirse un volumen más alto de líquidos de forma rápida para recuperar la presión de perfusión.

El PNa también reduce el tono simpático de la vasculatura periférica (Figura 6). Esta reducción es mediada por la supresión de la liberación de catecolaminas desde los nervios autonómicos especialmente por la eliminación del auto-flujo simpático desde el sistema nervioso central. De la misma manera disminuye la activación de las vías aferentes vagales suprimiendo la taquicardia refleja y la vasoconstricción que acompaña la reducción de la precarga.

El PNc tiene efectos cardiovasculares similares a los del PNa. El PN tipo C es más potente dilatador del sistema venoso que los otros dos péptidos.

Acciones renales

Los principales efectos del PNA que son la producción de natriuresis y poliuria son relacionados con acciones directas sobre los túbulos renales y cambios hemodinámicas sobre el sistema de capacitancia venosa. Estos últimos producen incremento del flujo sanguíneo renal dilatando la arteriola aferente y generando constricción de la arteriola eferente con el incremento esperado de la presión sobre los capilares glomerulares y por lo tanto aumento de la filtración de sodio y pérdida de agua.

Sin embargo, también tiene efectos directos sobre los túbulos renales. Aumenta la producción local del urodilatin (llamado por otros el

www.medilibros.com

péptido natiurético auricular renal) que se sabe es un potente dilatador de la arteriola aferente renal y a la vez puede inhibir la reabsorción de sodio y agua mediada por angiotensina II a nivel de los túbulos proximales. Igualmente inhibe la recaptación de agua en el túbulo colector mediada por la hormona antidiurética al bloquear algunas acuaporinas. También se ha visto en estudios hechos en humanos que infusiones de PNa y PNc puede reducir los niveles plasmáticos de renina y aldosterona así como inhibir la secreción de esta última estimulada por la angiotensina II.

Acciones en el sistema nervioso central

Aunque el PNa y el PNc no atraviesan la barrera hemat-encefálica tienen receptores en algunas regiones del sistema nervioso central por fuera de esta barrera. Estos receptores han sido ubicados en el órgano subfórnico, eminencia media hipotalámica y área postrema. Todos los tres péptidos natiuréticos especialmente el tipo C son producidos en el cerebro. Hormonas presoras y aminas como la endotelina, vasopresina, y noradrenalina (pero no angiotensina II) estimulan la liberación del péptido natiurético de neuronas hipotalámicas. Las acciones a nivel cerebral refuerzan las que ejerce en la periferia. Es capaz de inhibir la secreción de vasopresina y corticotropina con la consecuente poliuria y natriuresis esperada a consecuencia de esta acción. También se sabe que disminuye el tono simpático lo que sugiere que el PNA tiene un papel importante en la regulación de la función de los barorreceptores periféricos.

A MANERA DE CONCLUSIÓN...

Todos los mecanismos anteriormente descritos están íntimamente relacionados y tienen un objetivo común que es el de mantener el volumen circulante efectivo así como sostener constante el equilibrio entre los diferentes compartimientos corporales. Sin embargo, es importante advertir que estos mecanismos homeostáticos pueden variar cuando se trata del mantenimiento de la osmolalidad del plasma (tabla 4). La osmolalidad del plasma se determina por la *relación* de solutos (principalmente sales de sodio y potasio) y agua, mientras que el volumen extracelular se determina por las cantidades *absolutas* de sodio y agua presentes.

Los cambios en la osmolalidad del plasma determinada principalmente por la concentración de sodio se perciben por los osmorreceptores del hipotálamo. Estos receptores afectan tanto la ingesta como la excreción de agua por el mecanismo de la sed y la ADH. Esta aumenta la osmolalidad urinaria y causa retención de agua como se describió en detalle anteriormente. Por lo tanto es importante tener en cuenta que la osmorregulación se logra por modificaciones en el balance de agua y el sodio no se ve alterado directamente a menos que simultáneamente se produzcan cambios en el volumen.

Por el contrario, en la regulación del volumen (donde participan diferentes sensores y efectores) participa la excreción urinaria de sodio y no la osmolalidad.

Por lo tanto osmorregulación es sinónimo a regulación del agua y la regulación del volumen está determinada por el sodio corporal.

Esto se entiende mejor si lo aplicamos a la vida diaria. Luego de realizar ejercicio el ser humano en un día caluroso, suda y aumenta la osmolalidad del plasma por lo que se estimula la ADH y el mecanismo de la sed. El aumento secundario de la osmolalidad de la orina y retención de agua (por efecto de la ADH) regresarán la concentración plasmática de sodio al valor normal (osmorregulación = agua). Este individuo también presenta depleción de volumen por lo tanto se activa el sistema RAA lo que causa disminución de la excreción urinaria de sodio con la consiguiente recuperación de la volemia (volemia = sodio).

www.freelibros.com

Tabla 4. Diferencias entre osmorregulación y regulación de volumen.

	Osmorregulación	**Regulación de volumen**
Lo que se detecta	Osmolalidad del plasma	Volumen circulante efectivo
Sensores	Osmorreceptores hipotalámicos	Seno carotídeo Arteriola aferente renal Aurícula
Efectores	Hormona antidiurética Sed	Sistema RAA Sistema simpático Péptido natiurético ADH
Lo que se afecta	Excreción y aporte de agua	Excreción urinaria de sodio

LECTURAS RECOMENDADAS

Akiba T, Tachibana K, Togashi K, et al. Plasma human brain natriuretic peptide in chronic renal failure. Clin Nephrol 1995; 44: S61-S64.

Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. N Engl J Med 1987; 317: 1190-1195.

Berliner RW, Levinsky NG, Davidson DG, et al. Dilution and concentration of the urine and the action of the antidiuretic hormone. Am J Med 1958; 24: 730-744.

Bichet D. Vasopressin receptors in health and disease. Kidney 1996; 49: 1706-1711.

Bhalla P, Eaton FE, Coulter JB y cols. Hyponatraemic seizures and excessive intake of hypotonic fluids in young children. BMJ 1999; 319: 1554-1557.

Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, et al. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: The PRECEDENT study. Am Heart J 2002; 144: 1102-1108.

Burnier M, Rutschmann B, Nussberger J, et al. Salt-dependent renal effects of an angiotensin II antagonist in healthy subjects. Hypertension 1993; 22: 339-347.

Cohen S, Springer C, Avital A, Perles Z, Rein AJ, Argaman Z, Nir A. Amino-Terminal Pro-Brain-Type Natriuretic Peptide: Heart or Lung Disease in Pediatric Respiratory Distress? Pediatrics 2005; 115: 1347-1350.

Daniel G. Bichet, and T. Mary Fujiwara, M.Sc. Reabsorption of Sodium Chloride -Lessons from the Chloride Channels. NEJM 2004; 350: 1281-3.

Dillingham MA, Anderson RJ. Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. Science 1986; 231: 1572-1573.

Dillingham MA, Anderson RJ. Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. Science 1986;231:1572-1573Moritz M, Ayus C. Preventing neurological complications from dysnatremias in children. Pediatr Nephrol 2005; 20: 1687-1700.

Douda TP, Valtin H. Cellular action of vasopressin in the mammalian kidney. Kidney Int 1976; 10: 46-63.

Ellinor PT, Low AF, Patton KK, Shea MA, MacRae CA. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. JACC 2005; 45: 82-86.

Ellis R. Levin, David G. Gardner, and Willis K. Samson, Ph.D. Natriuretic Peptides. NEJM 1998; 339; 321-328.

Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? Kidney Int 1994; 45: 861-867.

Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. N Engl J Med 1994; 330: 1431-1438.

Gill JR y cols. Role of the sympathetic nervous system in the renal response to hemorrahage. J Clin Invest 1969; 48: 915-8.

Goodfriend TL, Ball DL, Elliott ME, Morrison AR, Evenson MA. Fatty acids are potential endogenous regulators of aldosterone secretion. Endocrinology 1991; 128: 2511-2519.

Guyton AC. Blood pressure control. Special role of the kidneys and body fluids. Science 1991; 252: 1813-8.

Hachey DM, Smith T. Use of Nesiritide to Treat Acute Decompensated Heart Failure. Crit Care Nurse 2003; 23: 53-55.

Halperin ML, Goldstein MB. Fluid, electrolyte and acid-base physiology; a problem-based approach. Philadelphia: W.B. Saunders 1998.

Hoorn Ewout, Halperin M y cols. Acute Hyponatremia Related to Intravenous Fluid Administration in Hospitalized Children: An Observational Study. Pediatrics 2004; 113: 1279-1284.

Ivell R, Schmale H, and Richter D. Vasopressin and oxytocin precursors as model preprohormones. Neuroendocrinology 1983; 37: 235-239.

Johnston CI. Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. J Hypertens Suppl 1992; 10: S13-S26.

Judd BA, Haycock GB y cols. Antidiuretic hormone following surgery in children. Acta Paediatr Scand 1990; 79: 461-466.

Knepper M. Molecular physiology of urinary concentrating mechanism: Regulation of aquaporin water channels by vasopressin. Am J Physiol 1997; 272: F3-12.

Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. Circulation 1992; 86: 1081-1088.

Kon V, Fogo A, Ichikawa I. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. Kidney Int 1993; 44: 545-550.

Kovacs L, Robertson GL. Disorders of water balance-hyponatremia and hypernatremia. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1992; 6: 107-127.

Kovacs L, Robertson GL. Syndrome of inappropriate antidiuresis. Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21: 859-875.

Lacourcière Y, Brunner H, Irwin R, et al. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. J Hypertens 1994; 12: 1387-1393.

Ledingham JGG, Crowe MJ, Forsling ML, et al. Effects of aging on vasopressin secretion, water excretion and thirst in man. Kidney Int 1987; 32: S90-92.

Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovasculase disease .Lancet 2003; 362: 316-22.

Levy M. Effects of acute volume expansion and altered hemodynamics on renal tubular function in chronic caval dogs. J Clin Invest 1972: 51: 922-5.

Lewis DA, Gurram NR, Abraham WT, et al: Effect of nesiritide versus milrinone in the treatment of acute decompensated heart failure. Am J Health Syst Pharm 2003; 60(Suppl 4): S16-S20.

Liao Y, Husain A. The chymase-angiotensin system in humans: biochemistry, molecular biology and potential role in cardiovascular diseases. Can J Cardiol 1995; 11(Suppl F): 13F-19F.

Lin L, Nasjletti A. Role of endothelium-derived prostanoid in angiotensin-induced vasoconstriction. Hypertension 1991; 18: 158-164.

Lin M, y cols. Disorders of water imbalance. Emerg Clin Med N Am 2005; 23: 749-70.

Lin Michele, Liu S. Disorders of Water Imbalance. Emerg Med Clin N Am 2005; 23: 749-770.

Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Schölkens BA. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Pharmacol Rev 1995; 47: 25-49.

Loke I, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are depending on age, gender and heart rate. Eur J Heart Fail 2003; 5: 599-606.

Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, et al. Differential atrial and ventricular expression omyocardial BNP during evolution of heart failure. Am J Physiol 1998; 274: H1684-H1689.

Maack T, Suzuki M, Almeida FA, et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. Science 1987; 238: 675-678.

Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, et al. Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial investigators. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart. Failure Outpatient Trial (REDHOT): a multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, andoutcomes in patients presenting with shortness of breath. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1328-33.

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE,Duc P. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Eng J Med 2002; 347: 161-7.

Mahle, William T. MD; Cuadrado, Angel R. MD; Kirshbom, Paul M. MD; Kanter, Kirk R. MD; Simsic, Janet M. MD Nesiritide in infants and children with congestive heart failure. Cardiac Intensive Care 2005; 6: 543-46.

Marshall J, Berkenbosch JW, Russo P, et al: Preliminary experience with nesiritide in the pediatric population. J Intensive Care Med 2004; 19: 164-170.

McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann,HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. Circulation 2002; 23(106): 416-22.

McLean AS, Huang SJ, Nalos M, et al. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. Crit Care Med 2003; 31: 2611-2618.

McLean AS, Tang B, Nalos M, et al. Increased B-type natriuretic peptide (BNP) level is a strong predictor for cardiac dysfunction in the intensive care unit patients. Anaesth Intensive Care 2003; 31: 21-27.

Ménard J, Guyene T-T, Chatellier G, Kleinbloesem CH, Bernadet P. Renin release regulation during acute renin inhibition in normal volunteers. Hypertension 1991; 18: 257-26.

Mitchell KD, Braam B, Navar LG. Hypertensinogenic mechanisms mediated by renal actions of renin-angiotensin system. Hypertension 1992; 19: I-18.

Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. N Engl J Med 2004; 350: 647-54.

Nasser N, Bar-oz Benjamin, Nir Amiram. Natriuretic peptides and heart disease in infants and children. J Pediatr 2005; 147: 258-63.

Nine van Knoers. Hyperactive Vasopressin Receptors and Disturbed Water Homeostasis. NEJM 2005; 352: 1852-70.

Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. N Engl J Med 1989; 321: 492-496.

Prahash A, Lynch T. B-Type Natriuretic Peptide: A Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Tool in Heart Failure. Am J Crit Care 2004; 13: 46-53.

Pollock A y cols. Abnormalities of cell volume regulation and their functional consequences. Am J Physiol 1980; 239-44.

Rahman SN, Kim GE, Mathew AS, et al. Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. Kidney Int 1994; 45: 1731-1738.

Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. Am J Physiol 1992; 262: E763-E778.

Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR,Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide to detect pre-clinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. Circulation 2004; 109: 3171-81.

Re Richard N. Tissue renin angiotensin systems. Med Clin Nort Am 2004; 88: 776-812. Ursula C. Brewster, MD, Mark A. Perazella, The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the Kidney: Effects on Kidney Disease. Am J Med 2004; 116: 83: 263-272.

Re RN. The clinical implication of tissue renin angiotensin systems. Curr Opin Cardiol 2001; 16: 317-27.

Re RN. The renin angiotensin system. Med Clin North Am 1987; 71: 877-95.

Robertson G. Antidiuretic Hormone. Normal and disordered function. Endocrinology and metabolism clinics 2001; 30: 35-64.

Robertson GI. Abnormalities of thirst regulation. Kidney Int 1984; 25: 460-469.

Robertson GL. Thirst and vasopressin function in normal and disordered states of water balance. J Lab Clin Med 1983; 101: 351-371.

Skorecki KL, Brenner BM. Body fluid homeostasis in man. Am J Med 1981; 70: 77-82.

Stern RH. The treatment of hyponatremia: First, do no harm. Am J Med 1990; 88: 557-560.

Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, ANP, BNP and CNP. Endocrinology 1992; 130: 229-239.

Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. Curr Opin Crit Care 2004; 10: 336-341.

Suttner S, Lang K, Piper SN, Schultz H, Rohm KD, Boldt J. Continuous Intra and Postoperative Thoracic Epidural Analgesia Attenuates Brain Natriuretic Peptide Release After Major Abdominal Surgery. Anesth Analg 2005; 101: 896-903.

Thames MD y cols. Baroreflex regulation of renal nerve activity during volume expansion. Am J Physiol 1982; 243: 810-8.

Theodore L Goodfriend, Mary E Elliott, and Kevin J. Catt. Angiotensin Receptors and Their Antagonists. NEJM 1996; 20: 1649-55.

Troughton RE, Farmpton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal,brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. Lancet 2000; 355: 1126-30.

Verbalis JG. Adaptations to acute and chronic hyponatremia: Implications for symptomatology, diagnosis and therapy. Semin Nephrol 1998; 18: 3-19.

Verges B, Zeller M, Desgres J, Dentan G, Laurent Y, y cols. High plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level found in diabetic patients after myocardial infarction is associated with an increased risk of in-hospital mortality and cardiogenic shock. Eur Heart Journal 2005; 26: 1734-1741.

Vesely D, Douglass MA, Dietz JR, et al. Three peptides from the atrial natriuretic factor prohormone amino terminus lower blood pressure and produce diuresis, natriuresis, and/or kaliuresis in humans. Circulation 1994; 90: 1129-1140.

Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death. N Engl J Med 2004; 350: 655-663.

Wilcox CS y cols. Plasma volume regulation in patients with progressive autonomic failure during changes in salt intake or posture. J Lab Clin Med 1984; 104: 331-4.

Wilcox CS y cols. TGF and nitric oxide: Effects of salt intake and salt sensitive hypertension. Kidney Inte 1996; 55: S9-18.

Williams GH. Essential hypertension as an endocrine disease. Endocrinol Metab Clin North Am 1994; 23: 429-444.

Williams TD, Seck JR. Dependent effect of drinking volume on vasopressin but not atrial peptide in humans. Am J Physiol 1989; 257: R762.

Wright JW, Krebs LT, Stobb JW, Harding JW. The angiotensin IV system: functional implications. Front Neuroendocrinol 1995; 16: 23-52.

Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. Circulation 1994; 90: 195-203.

www.medilibros.com

HIDRATACIÓN ORAL EN DIARREA AGUDA

10

Felipe Mota Hernández, MD

DEFINICIÓN

Se define diarrea, síndrome diarreico, infección intestinal o gastroenteritis aguda, a la disminución de la consistencia usual de las heces (líquidas o acuosas), casi siempre con aumento de su frecuencia habitual (mas de tres en 24 horas), en ocasiones precedidas o acompañadas de vómito y/o fiebre. La diarrea aguda dura menos de 15 días, casi siempre 3 a 5 días. Cuando dura más de 2 semanas se denomina diarrea prolongada o persistente. Cuando se acompaña de sangre se denomina disentería.

EPIDEMIOLOGÍA

La diarrea es la segunda causa más frecuente de enfermedad en niños y una de las diez primeras causas de muerte en niños y en ancianos en los países en desarrollo. Los más afectados son los menores de cinco años, particularmente los menores de un año.

MORBILIDAD

La Organización Mundial de la Salud informó en 1980 que cada año se presentaban 1.300 millones de episodios de diarrea en niños menores de cinco años en países en desarrollo que ocasionaban cinco millones de muertes, 70% relacionadas con deshidratación. La mayoría de los que sobrevivían, quedaba con algún grado de desnutrición. Los desnutridos padecen con mayor frecuencia de diarrea y los episodios son más graves.

En México la incidencia anual de episodios de diarrea/niño, en menores de cinco años de edad, se estimó en 2,2, a través de una encuesta nacional efectuada en el año 1993.

MORTALIDAD

Es indudable que la hidratación oral ha constituido el avance más importante para el manejo de las diarreas (1). Con el incremento de su empleo la mortalidad en niños con diarrea, en todo el mundo, ha disminuido a 3,3 millones de muertes al año, en 1990, a 1,5 millones en 1999 (2). En adultos con cólera también ha contribuido a disminuir la letalidad por este padecimiento.

Entre 1982 y 1984 se informaban anualmente, en México, alrededor de 26.000 muertes por diarrea en menores de cinco anos. En 1984 se inició el Programa nacional interinstitucional de control de enfermedades diarreicas utilizando y aplicando como herramienta básica a la hidratación oral para prevenir y tratar la deshidratación por diarrea a esta edad. En el año 2002 se informaron 2.070 fallecimientos.

De acuerdo al mes de registro, hasta el año 1992 las muertes por diarrea en México tenían un patrón similar a su variación estacional, con predominio en los meses de verano. A partir de 1993 se observó disminución en estos meses, con incremento proporcional de noviembre a enero, de la diarrea por rotavirus.

ETIOLOGÍA

La diarrea como síntoma es una manifestación tan común como inespecífica. Por la diversidad de su etiología se divide en dos grandes grupos: diarrea infecciosa y diarrea no infecciosa (tabla 1). La mayoría de las diarreas son de naturaleza *infecciosa* pero de carácter *autolimitado.* Ochenta por ciento de las diarreas agudas en los niños son producidas por rotavirus, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*

www.medilibros.com

sp. *y Shigella* sp. Sin embargo, no es necesario determinar el agente causal, excepto con fines epidemiológicos y de investigación como en el caso del cólera.

Tabla 1. Clasificación de la diarrea según su etiología

1. Infecciosa
a. Viral
b. Bacteriana
c. Parasitaria
2. No infecciosa
a. Por sobrealimentación o alimentos hiperosmolares
b. Por antibióticos
c. Por alergia o hipersensibilidad
d. Por hormonas
e. Por tóxicos
f. Por inflamación

La mayoría de las diarreas infecciosas son producidas por virus, encabezando la lista los rotavirus, sobre todo en los meses de invierno cuando se detectan en 54% de las diarreas en lactantes (3). Los astrovirus le siguen en frecuencia y junto con otros enterovirus (coronavirus, calicivirus y otros) son causa de por lo menos 20% más de las diarreas. El 15% restante es producido por bacterias: *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* y *B. Cholerae*, esta última en brotes epidémicos. Los protozoarios son causa de diarrea en menos de 1% de los casos.

La puerta de entrada más común es la boca y la fuente de infección: el agua, los alimentos o las manos contaminadas con materia fecal de personas o animales domésticos infectados. Una vez que el patógeno ingresa a vías digestivas, debe resistir los mecanismos de defensa gastrointestinales, posteriormente colonizar y desarrollar uno o más mecanismos de patogenicidad y virulencia tales como: producción de enterotoxinas o citotoxinas, factores de colonización o de adherencia, penetración de la pared intestinal o capacidad invasora.

ROTAVIRUS

El rotavirus humano del grupo A es la causa más frecuente de diarrea aguda con deshidratación grave. En niños que no reciben lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de edad su presentación más frecuente es entre seis y 12 meses; en cambio, en lactantes alimentados al pecho materno exclusivo durante los primeros seis meses de edad, la presentación se retrasa hasta después del año o es asintomática. Aumenta su frecuencia relativa durante los meses fríos del año.

La propiedad antigénica de sus proteínas de superficie, VP4 y VP7, se ha utilizado para clasificar a los rotavirus en serotipos G y P, por VP7 y VP4, respectivamente. Los serotipos G2 y G3 de rotavirus se asocian con mayor frecuencia a infecciones sintomáticas así como a episodios más graves que otros tipos G. También hay asociación de la gravedad con relación al serotipo VP4.

Aunque los mecanismos de transmisión son semejantes al resto de los entero-patógenos, el rotavirus puede trasmitirse también por vía aérea. Tras un período de incubación de 24 a 48 horas en promedio, el virus se replica y destruye focalmente las células de las vellosidades de los enterocitos del intestino delgado, principalmente del duodeno y del yeyuno. La disfunción de la superficie intestinal disminuye, transitoriamente, la producción enzimática (disacaridasas, básicamente lactasa) y la capacidad de absorción de nutrimentos.

El síndrome diarreico por rotavirus se caracteriza por la presencia de síntomas y signos de más intensidad (diarrea, vómitos, fiebre y deshidratación) que en los pacientes con diarrea por no rotavirus, lo cual se refleja en mayor gravedad. Virtualmente todos los niños experimentan una o más infecciones por rotavirus durante los primeros dos años de la vida (3).

E. COLI

La *Escherichia coli* es comensal normal del intestino distal (ileon y colon) que pertenece a la familia de las enterobacterias. Las cepas productoras de diarrea se clasifican en los siguientes grupos:

a. Escherichia coli enteropatógena
b. Escherichia coli enterotoxigénica
c. Escherichia coli enteroinvasora y
d. Escherichia coli enterohemorrágica.

La adhesión focal de la *Escherichia coli* enteropatógena a la mucosa del intestino proximal, con trastornos de digestión y absorción, es el mecanismo esencial involucrado en el desarrollo de diarrea por este enteropatógeno. Desaparece totalmente de las heces de los niños cuando se les alimenta al pecho materno. La diarrea se autolimita por lo que no está indicado el uso de antimicrobianos.

La *Escherichia coli* enterotoxigénica produce dos tipos de exotoxinas, termoestable y termolábil, semejantes a las que produce *V. cholerae*, que provocan excesiva secreción intestinal de agua y electrolitos, sin lesión tisular ni inflamación. Es una de las responsables de la denominada "diarrea del turista". Produce alteraciones hidroelectrolíticas que pueden ser graves pero el cuadro desaparece espontáneamente después de uno a cinco días de haberse iniciado.

La *Escherichia coli* enteroinvasora invade el citoplasma del enterocito provocando úlceras y hemorragias en colon y disentería, en forma semejante a la *Shigella*.

La *Escherichia coli* enterohemorrágica tiene capacidad de producir grandes cantidades de verotoxina, idéntica a la citotoxina de *Shigella dysenteriae*. Las más conocidas son las cepas 0145 y O157:H7. El uso de antibióticos incrementa la producción de toxinas y el riesgo de presentación de síndrome urémico-hemolítico. El tratamiento se basa en la hidratación y la alimentación apropiada. El cuadro tiene a autolimitarse en una semana.

SHIGELLA

Pertenece a la familia *Enterobacteriacease*. Se le reconocen cuatro especies: *Shigella dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* y *S. sonnei*, con capacidad invasora en ileon terminal y colon, propiciando úlceras con disentería e inflamación que raras veces va más allá de la lámina propia. Poseen un factor de virulencia agregado, la producción de toxinas: enterotoxinas y neurotoxinas. *Shigella dysenteriae* es la especie con mayor capacidad productora de toxina. *S. sonnei* está considerada como la menos virulenta. Las manifestaciones clínicas van desde diarrea líquida autolimitada hasta disentería bacteriana grave con alteraciones neurológicas, esta última casi siempre asociada con *Shigella dysenteriae*, muy rara en México, o con *S. flexneri* (menos grave).

El tratamiento antibiótico para *shigelosis* sigue provocando controversia. Su uso puede incrementar el riesgo de desarrollo de síndrome urémico-hemolítico. En los sitios donde predominen los grupos *sonnei* y *boydii*, no se requieren antibióticos.

SALMONELLA

El género *Salmonella* pertenece al género *Enterobacteriaceae.* Se reconocen tres especies: *S.cholerae-suis*, *S. typhi y S. enteritidis*, esta última con cerca de 2.000 serotipos, en su mayoría patógenos productores de diarrea aguda o disentería. El curso de la infección intestinal, en pacientes inmunocompetentes, es hacia la resolución espontánea. El tratamiento antibiótico prolonga el estado de portador con cepas resistentes y no está indicado, excepto para *S. typhi*, causante de la fiebre tifoidea, en donde la diarrea es lo menos llamativo.

www.medilibros.com

CAMPYLOBACTER

El *Campylobacter* es un bacilo gram negativo que comprende 14 especies, casi todas patógenas para hombres y animales. La más conocida, como causa de diarrea, es *Campylobacter jejuni.* El reservorio se atribuye a los animales domésticos, sobre todo gallinas. Puede causar diarrea líquida o disentería. En pacientes inmunocomprometidos logra producir infección extraintestinal. El tratamiento antibiótico temprano con eritromicina, en casos de disentería, se acompaña de mejoría clínica pero la evolución no se modifica cuando el antibiótico se inicia hasta después de tener el resultado del coprocultivo. Su identificación requiere medios especiales de cultivo.

CÓLERA

Es la enfermedad por *V. cholerae*, serotipos 01 y 0149. Se relaciona con la ingestión de productos marinos crudos o mal cocidos. Las epidemias en México han sido producidas por el

serotipo 01 del cual hay tres subtipos: Ogawa, Inaba e Hikojima, y dos biotipos, el clásico y el *Tor*. Basta la ingestión de una docena de bacterias para producir la infección. El período de incubación dura de 12 horas a cinco días.

Aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas, el microorganismo produce gran cantidad de enterotoxina que puede ocasionar aumento de la secreción intestinal de sodio y agua con pérdidas graves por la diarrea que llevan rápidamente a deshidratación con acidosis metabólica e hipocalemia. Las infecciones sintomáticas remiten en tres a cinco días. La deshidratación puede ocasionar la muerte en pocas horas. Los antibióticos disminuyen la duración de la diarrea y la diseminación de la infección pero no evitan la muerte por deshidratación. La infección en niños se previene con la lactancia materna. La vacuna sólo otorga protección pasajera (3 a 6 meses) en 40 a 60% de los inmunizados.

FISIOPATOLOGÍA

El reservorio de los agentes de las diarreas infecciosas es el hombre, excepto *Salmonella* que es de origen animal. La fuente de infección es la materia fecal del hombre infectado, sintomático o asintomático. En el caso de algunos virus, las secreciones nasofaríngeas pueden ser el origen. La infección genera inmunidad específica, la cual es de duración variable.

La diarrea osmótica que ocasionan los rotavirus se debe a que lesionan, en forma focal, las células de las vellosidades del intestino delgado, disminuyendo la producción de las enzimas encargadas de la absorción de la lactosa, entre otros disacáridos, lo que aumenta la osmolaridad en la luz intestinal y produce mayor secreción de agua que se pierde a través de las heces. Las células de las vellosidades se reponen, en 24 a 72 horas, con células que se desplazan desde las criptas. Las infecciones por rotavirus en niños menores de dos años pueden cursar asintomáticas hasta en 50% de los casos. Se adquiere inmunidad natural después de una primoinfección (sintomática o asintomática) y esta protección se incrementa con cada nueva infección, reduciendo la gravedad de los episodios diarreicos subsecuentes. Virtualmente todos los niños experimentan una o mas infecciones por rotavirus durante los primeros dos años de la vida. Su presentación más frecuente es en época de invierno.

MECANISMOS DE DEFENSA

La diarrea constituye un mecanismo de respuesta del organismo ante un agente agresor. Por medio de las evacuaciones, el intestino enfermo elimina las bacterias, virus, parásitos o toxinas que lo agreden. Por ello, conviene tener presentes las siguientes consideraciones:

- La *acidez gástrica* tiene la capacidad de destruir algunos agentes patógenos que son ingeridos con los alimentos, sobre todo *Vibrio cholerae*.
- Diversos mecanismos intestinales de defensa local, evitan que las bacterias se adhieran a las membranas de las células epiteliales de la mucosa.
- Las secreciones intestinales interfieren con el crecimiento de varios gérmenes e incluso tienen acción *bactericida*.
- La *flora residente* (flora nativa o flora normal del intestino), por competencia y en ocasiones por producción de bactericidinas, impide la reproducción de bacterias patógenas para el intestino.
- Los antimicrobianos combaten a la flora normal, lo que favorece la persistencia de la diarrea. La alimentación, facilita el crecimiento de la flora residente.

DIAGNÓSTICO

No es posible hacer el diagnóstico etiológico sobre la base de la presentación del cuadro clínico aunque algunos datos pueden orientar hacia el agente causal. En la diarrea aguda líquida los agentes patógenos más frecuentes son rotavirus. *E. coli* enteropatógena y *V. cholerae*. En la disentería predomina *Shigella*, seguida por *Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli* enterohemorrágica y *E. histolytica* (muy rara en niños); en los menores de un año de edad *Campylobacter* es más frecuente. La diarrea de evolución prolongada puede estar asociada con antibiotico-

terapia, desnutrición grave o manipulaciones dietéticas.

La posibilidad de demostrar rotavirus en heces en un lactante con diarrea que presente más de cinco vómitos o más de cinco evacuaciones por 24 horas, más de 38°C de temperatura o deshidratación, es aproximadamente cuatro, tres, dos y dos veces más probable, respectivamente. El grupo de edad en el que predomina la diarrea por rotavirus es de seis meses a un año, en tanto que en los menores de seis meses la diarrea por otra etiología es más frecuente.

Los pacientes con cólera, casi siempre son mayores de cinco años de edad y presentan diarrea líquida abundante, de inicio brusco, sin fiebre, con vómitos, "calambres" musculares y deshidratación rápida que puede conducir al choque hipovolémico. Las evacuaciones tienen aspecto de "agua de arroz" y no tienen sangre.

No son necesarios exámenes de laboratorio en casos de diarrea aguda, excepto con fines de vigilancia epidemiológica (coprocultivo y pruebas serológicas) o en casos especiales: disentería, sospecha de cólera o inmunocompromiso. En el diagnóstico se consideran:

1. Las características y tiempo de evolución de la diarrea (clasificación correcta del tipo de diarrea)
2. El estado de hidratación
3. La presencia de otras complicaciones o enfermedades concomitantes.

CLASIFICACIÓN DE LA DIARREA

La clasificación de la diarrea en tres tipos: aguda líquida (la más frecuente), persistente o de evolución prolongada y disentería (tabla 2), ha contribuido a fundamentar decisiones terapéuticas adecuadas. En tanto que para el tratamiento efectivo de la diarrea aguda líquida la hidratación oral es la herramienta esencial para evitar 95% de las muertes, en la diarrea persistente la alimentación apropiada es fundamental, mientras que para la disentería pueden requerirse antimicrobianos (4).

De acuerdo con su estado de hidratación, los pacientes con diarrea se clasifican en: No deshidratados, deshidratados y en estado de choque (tabla 3) (4).

Tabla 2. Clasificación pragmática de la diarrea según características y duración.

Tipo	Signos
Aguda líquida	Disminución de consistencia con aumento de frecuencia habitual de las evacuaciones, con evolución menor de dos semanas.
Persistente	Los mismos, con evolución de 14 días o más.
Disentería	Evacuaciones con moco y sangre.

TRATAMIENTO

El manejo efectivo de casos de diarrea aguda comprende la selección adecuada de la terapia. De acuerdo con el estado de hidratación del paciente se decide la vía de reposición de líquidos (tabla 3). Para los no deshidratados y los deshidratados, la hidratación oral y para los que llegan en estado de choque hipovolémico, la hidratación mixta, inicialmente intravenosa y luego oral (1).

Los procedimientos para tratar en forma efectiva la diarrea en niños son igualmente aplicables para tratar el cólera y otras diarreas en adultos. El suero oral recomendado por la Organización Mundial de la Salud es útil para prevenir y tratar la deshidratación desde recién nacidos hasta ancianos, sin importar el estado nutricional de los pacientes ni la etiología de la diarrea (4).

HIDRATACIÓN ORAL

Pacientes no deshidratados: Plan A de tratamiento

Se aplica en pacientes con diarrea aguda, no deshidratados, para evitar deshidratación y desnutrición. Comprende la capacitación del paciente con diarrea o del responsable de su cuidado para continuar su tratamiento en el hogar y para iniciarlo en forma temprana en futuros episodios de diarrea, siguiendo las tres reglas siguientes:

1. Alimentación continua
2. Bebidas abundantes
3. Consulta oportuna (el ABC de las diarreas).

www.medilibros.com

Tabla 3. Clasificación según el estado de hidratación.

Observe	Estado general ojos Boca y lengua respiración sed	Alerta Normales Húmedas Normal Normal	Inquieto o irritable Hundidos, llora sin lágrimas Secas, saliva espesa rápida o profunda Aumentada, bebe con avidez	Inconsciente o hipotónico No puede beber
Explore	Elasticidad piel Pulso llenado capilaf Fontanela (lactantes)	Normal Normal < 2 segundos normal	El pliegue se deshace con lentitud (> 2 segundos) Rápido 3 a 5 segundos Hundida	Débil o ausente > 5 segundos

Diagnóstico ▸	El paciente está bien hidratado	Si tiene dos o más de estos signos el paciente está deshidratado	Si tiene dos o más de estos signos, tiene choque hipovolémico
Tratamiento ▸	Aplique el plan A para prevenir deshidratación	Aplique el plan B * Para tratar la deshidratación.	Aplique el plan C Para tratar rápido el choque.

Alimentación continua. Algunos médicos continúan recomendando, en forma equivocada, el ayuno, la dilución de los alimentos o dietas hipocalóricas durante la diarrea. En pacientes con diarrea y vómito, se ha informado el desarrollo de desnutrición grave cuando se prescribe tratamiento para hacer "descansar" el intestino con dietas hipocalóricas. Incluso pocos días de "reposo o descanso intestinal" pueden asociarse con atrofia substancial de la estructura y función del intestino delgado y páncreas (1).

La diarrea puede causar desnutrición, porque:

a. Durante la diarrea se pierden parte de los nutrimentos y aumentan los requerimientos nutritivos para reponer el daño a los tejidos
b. El apetito usualmente disminuye en una persona con diarrea
c. El personal de salud puede contribuir a este proceso negativo al aconsejar, erróneamente, suspender o diluir los alimentos del paciente, incluso por varios días después que ha curado.

En pacientes no deshidratados o en cuanto se corrija la deshidratación, es necesario continuar la alimentación habitual, incrementando su administración el doble de veces al día que lo usual. Wan CH et al (5) demostraron que al aumentar la frecuencia de administración diaria de leche de vaca en lactantes con diarrea, de cada cuatro a cada dos horas, disminuye el número de evacuaciones y el gasto fecal, con aumento de peso de 50 g en el grupo control y 100 g diarios en el grupo experimental (tabla 4), por lo que ésta es una práctica apropiada que debe implantarse en todo paciente con diarrea. La continuación del pecho materno reduce la frecuencia de las evacuaciones diarreicas y su duración, así como las manifestaciones de intolerancia a los carbohidratos (6). El interrumpir el seno materno durante la diarrea, constituye un riesgo inminente de deshidratación .En los niños mayores de seis meses de edad, es conveniente agregar uno o dos cucharaditas de aceite vegetal a los alimentos para proporcionar energía.

Es recomendable dar preferencia a la alimentación basada en manzana, arroz u otros cereales para disminuir el gasto fecal, la papa y el plátano también, para reponer potasio (4). Si el paciente es mayor de seis meses y ya está recibiendo alimentos sólidos, de acuerdo con su dieta habitual y disponibilidad local, darle de preferencia cereales, fideos, zanahoria, papa, leguminosas (lenteja, haba, fríjol), verduras, manzana, plátano, carne, pollo o pescado cocido. Todos estos alimentos pueden darse, siempre y cuando el niño ya los haya estado ingiriendo previamente. El huevo, después del año de edad, también es adecuado.

www.medilibros.com

Tabla 4. Tomas de leche de vaca en niños de 3 a 12 meses de edad con diarrea.

Características	Seis tomas/día (18 mL/kg) N=128	Doce tomas/día (9mL/kg) n=128	P
Evacuaciones/día	5,5 (3,8-7,2)	4,6(3,5-6,5)	0,02
Gasto fecal (g/kg/día)	36,5 (22,7-45,0)	28,7(21,9-40,0)	0,02
Peso final (kg)	8,49 (7,87-8,92)	8,71(7,88-9,8)	0,03
Aumento de peso/día (g)	50 (10-100)	100(30-150)	0,01
Edad (meses)	7,8 ±2,4	8,2 ±2,4	0,12

Modificado de: Wan C, Phillips MR, Dibley MJ, Liu Z. Arch Dis Child 1999; 81: 487-91.

Bebidas abundantes. Significa dar más líquidos que lo usual, para evitar la deshidratación. La fórmula para hidratación oral recomendada por la Organización Mundial de la Salud, que en México tiene el nombre oficial de "Vida Suero Oral" contiene, en mmol/L, glucosa 111, sodio 90, cloro 80, potasio 20 y citrato 10 con osmolalidad total de 311 mOsm/kg H:O. Este medicamento ha mostrado ser es el más efectivo para prevenir la deshidratación por diarrea en niños y adultos. Se administra a dosis de una cucharadita cada minuto o cada dos minutos, por lo menos 75 mL en menores de un año de edad o 150 mL en mayores de un año, después de cada evacuación diarreica. También puede darse con gotero, con jeringa o en vaso, a pequeños sorbos, lentamente para evitar el vómito, mientras persista la diarrea. La administración con biberón puede incrementar los vómitos y ser fuente de contaminación (14).

Según Desjeux D et al (7) el sabor salado del "Vida Suero Oral" parece haber restringido parcialmente su empleo en niños no deshidratados. Sin embargo, lactantes menores de un año de edad, que son los que tienen mayor riesgo de deshidratación, aceptan el suero oral con sabor natural en cantidad promedio de 40 mL por kg de peso, por día, y algunos ingieren hasta 160 mL por kilogramo de peso, cada 24 horas (1). Esto hace suponer que más bien es a las madres o al personal de salud, a los que, en ocasiones, no les gusta el sabor. Para contrarrestar la situación anterior está disponible en el mercado, tanto en México como en otros países, la fórmula concentrada en polvo con diferentes sabores de frutas ("Electrolitos APO®"). Tiene la misma composición electrolítica, osmolalidad y pH recomendados por la Organización Mundial de la Salud. El sabor preferido es el de manzana. Algunas presentaciones comerciales de suero oral listo para usar, con o sin sabor a frutas, como "Hidraplus pediátrico®", "Electrolit pediátrico®" y "Pedialyte SR-90®"; tienen gusto ligeramente más agradable debido a que contienen ácido cítrico. La disminución del pH que produce el ácido cítrico no afecta su composición ni sus propiedades terapéuticas (1).

Para los no deshidratados pueden usarse también otros líquidos disponibles en el hogar. Para evitar la deshidratación, son efectivos los líquidos basados en alimentos, como el atole de arroz o de maíz, en su preparación habitual. Al atole de arroz se le puede agregar una o dos cucharadas de azúcar por litro mostrando la misma efectividad hidratante.

Son aún más efectivos los líquidos cuando se les agrega sal, tal como se hace habitualmente con las sopas de zanahoria, de lenteja o de papa y con los caldos desgrasados. El agua de coco verde, contiene concentración aceptable de potasio, aunque su concentración de azúcar es alta y la de sodio baja, siendo mayor la disminución de sodio entre más alejada esté la palmera del mar y entre más fresco sea el coco. Esta bebida es efectiva para prevenir la deshidratación en niños bien nutridos, con diarrea de moderada intensidad, pero no debe emplearse en casos de cólera grave o en pacientes con alteración de la función renal. Las infusiones suaves (té) de manzanilla, guayaba, limón o hierbabuena y las aguas de frutas frescas, con poca azúcar, todas ellas de uso común en el hogar, también son recomendadas para reponer los líquidos perdidos durante la diarrea. Incluso el agua simple, complementada con alimentos que contienen sodio, potasio y glucosa u otros transportadores de sodio y agua, puede ser útil mientras se consiguen otros líquidos más efectivos.

Los líquidos muy azucarados, como jugos embotellados o enlatados y las bebidas gaseosas (refrescos embotellados o enlatados) o

www.medilibros.com

"energéticas" como el Gatorade®, por su alta osmolalidad (elevada concentración de glucosa o azúcar), agravan la diarrea y pueden ocasionar hipernatremia. El gradiente osmótico se hace hacia la luz intestinal y no hacia el interior del organismo, provocando la salida proporcional de más agua que sodio lo que eleva su concentración sérica (hipernatremia relativa). La osmolaridad del jugo de uva es de casi 1000 mOsm/L. Además, el contenido de electrolitos de estas bebidas es muy bajo.

Consulta oportuna. Para lograr que la madre regrese a consulta en forma oportuna se requiere capacitarla, utilizando técnicas modernas de comunicación educativa, en el reconocimiento de los signos tempranos de deshidratación y otros datos de alarma, que pueden ser también de alto riesgo y que ameritan consultar. El paciente debe regresara consulta si no mejora en tres días, o si antes aparece sed intensa, cinco o más heces líquidas o dos o más vómitos en 24 horas, poca ingesta de líquidos o alimentos, fiebre o sangre en las evacuaciones.

Cuando la diarrea dura tres días o más, puede deberse a falta de aplicación correcta de uno o varios de los componentes del manejo efectivo de la diarrea en el hogar: empleo erróneo de antimicrobianos u otros medicamentos, restricciones dietéticas, uso de líquidos o de alimentos hiperosmolares. La corrección de las desviaciones detectadas, evitará casos de diarrea de evolución prolongada o persistente.

Solicitar al familiar, a través de preguntas de verificación, que diga en sus propias palabras lo que ha aprendido para asegurarse que recuerda todos y cada uno de los componentes del manejo efectivo de la diarrea en el hogar, incluidos los signos de alarma para consultar.

Pacientes deshidratados. Plan B de tratamiento

Para tratar la deshidratación, la hidratación oral es tan efectiva como la hidratación intravenosa, desde recién nacidos hasta ancianos, sin importar su estado nutricional ni la etiología de la diarrea (1, 4).

Se recomienda hidratar al paciente en un servicio de salud (clínica, hospital, centro de salud o consultorio), bajo la supervisión del médico y con la ayuda de la madre o responsable del cuidado del paciente.

Hay que distinguir correctamente entre prevenir y tratar la deshidratación. Los líquidos caseros son útiles para prevenirla. Para tratar la deshidratación debe usarse el medicamento "Vida Suero Oral" o similar, con la fórmula recomendada por la Organización Mundial de la Salud, porque contiene todos los ingredientes necesarios. La efectividad del suero oral depende del transporte activo, a través de las membranas del borde en cepillo de los enterocitos, de iones de sodio acoplados con moléculas de glucosa, lo cual favorece la absorción pasiva de agua y otros solutos. La absorción conjugada de glucosa y sodio en el intestino delgado se lleva a cabo en forma equimolar activa.

La dosis del medicamento "Vida Suero Oral" para las primeras 4 horas, es de 100 mL/kg de peso, fraccionada en tomas cada 30 minutos, administrados lentamente, con cucharita o a sorbos para que no vomite. Si tolera bien el medicamento desde la primera toma (no se distiende, ni vomita y bebe con avidez), habrá que dar la misma dosis calculada para cada 30 minutos, pero cada 20 minutos. Evaluar cada hora y si continúa con buena tolerancia, aumentar la dosis 10% más de la ingerida la hora anterior y así sucesivamente. Continuar la lactancia materna. Si no se conoce el peso, administrar suero oral continuamente hasta que el paciente no desee más. Si el paciente vomita, esperar 10 minutos e iniciar más lentamente, a dosis de un mL por kilogramo de peso cada 5 minutos por una hora, y después cada 3 y cada 2 minutos, si no vomita. En desnutridos graves y en recién nacidos deshidratados se utiliza al mismo esquema terapéutico que en bien nutridos y niños de mayor edad (1).

Algunas toxinas de gérmenes enteropatógenos, como ciertas especies de *E. coli* o *Vibrio cholerae* así como algunos rotavirus, ocasionan abundante secreción intestinal de agua y electrolitos produciendo tasa alta de diarrea (dos o más evacuaciones por hora o más de 10 g, por kg de peso, por hora). También puede producirse gasto fecal alto por la administración oral de líquidos hiperosmolares con alta concentra-

www.medilibros.com

ción de azúcar o de glucosa. En la mayoría de estos casos, el gasto fecal disminuye en las primeras horas de la hidratación oral. En pacientes que presentan gasto fecal alto persistente durante las primeras 4 horas de hidratación, la administración de atole de arroz disminuye el gasto fecal y permite la hidratación por vía oral (8). Si el gasto fecal alto se presenta después de haber corregido la deshidratación, en lugar de dar atole de arroz habrá que alimentar al niño para proveer potasio y transportadores intestinales de sodio y agua.

Si a las cuatro horas el paciente persiste deshidratado, se le ofrecerá en las siguientes cuatro horas una cantidad igual o mayor a la que se administró en las primeras cuatro. De ser posible, se reinicia la alimentación habitual. El tiempo de hidratación puede variar de dos a ocho horas, según la intensidad de la deshidratación, las pérdidas por heces, los vómitos o la fiebre, y la aceptación del suero oral por el paciente. A medida que la hidratación progresa y se corrige la pérdida de líquidos, hay disminución progresiva de la sed lo que impide que el paciente ingiera una cantidad mayor de la que necesita.

Cuando el paciente ya está hidratado, se reinicia la alimentación. Si el paciente no presenta gasto fecal alto, el peso se mantiene estable, la densidad urinaria está por debajo de 1025 y el responsable está capacitado, se puede continuar el manejo en el hogar. En caso contrario, deberá permanecer las horas que requiera para lograr su hidratación, la disminución del gasto fecal o la capacitación del responsable.

Al paciente deshidratado con desnutrición grave es más conveniente hidratarlo y alimentarlo en un hospital, debido a su inestabilidad metabólica. Iniciar la hidratación oral y referirlo a un hospital, entregando a la madre suficiente suero oral preparado para que lo dé continuamente.

Indicaciones de gastroclisis. La gastroclisis ha mostrado ser de utilidad para hidratar pacientes con vómitos persistentes, falta de aceptación del suero oral por cansancio o estomatitis, gasto fecal alto, o distensión abdominal mayor de 3 cm, descartada complicación abdominal de solución quirúrgica. En lugar de emplear hidratación intravenosa en estos casos, el uso de la sonda orogástrica ha mostrado ser más segura, eficaz y costo-efectiva, aun en recién nacidos.

En la figura 1 se presenta un flujograma terapéutico en el paciente deshidratado, con las diversas alternativas según la evolución, que puede servir de guía para el manejo efectivo en unidades de salud. Se muestran las indicaciones de gastroclisis y de atole de arroz

Soluciones para hidratación oral con propiedades "antidiarreicos". El medicamento para hidratación oral recomendado por la Organización Mundial de la Salud no reduce el gasto fecal ni la duración de la diarrea. Durante los últimos años se han efectuado varios estudios para desarrollar un suero oral "mejorado" que siendo seguro y efectivo para prevenir o tratar la deshidratación también reduzca el gasto fecal y la duración de la diarrea. En su búsqueda se han propuesto dos abordajes:

1. Modificar la cantidad o el tipo de transportador utilizado para promover la absorción intestinal de sodio y agua
2. Reducir la osmolalidad del medicamento para evitar los posibles efectos adversos de la hipertonicidad sobre la absorción de líquidos.

Los estudios clínicos efectuados a la fecha, con relación al primer abordaje, muestran eficacia para disminuir el gasto fecal de soluciones adicionadas con diversos aminoácidos, como la glicina, alanina o glutamina o dipéptidos, sólo en pacientes con cólera. Por lo tanto, sus posibles ventajas no han sido suficientes para sustituir a la fórmula original en la mayoría de los casos de diarrea aguda.

Por otro lado, varios estudios efectuados en pacientes deshidratados por diarrea aguda con soluciones orales de osmolalidad reducida para disminuir la tasa de diarrea y vómito así como la necesidad de empleo de terapia intravenosa, han mostrado falta de evidencia o evidencia marginal en sus resultados y alto riesgo de desarrollo de hiponatremia. No parece ético recomendar el empleo de soluciones de osmolaridad reducida de manera rutinaria (9). Las únicas soluciones con osmolalidad reducida que han mostrado efectos antidiarreicos en pacientes

www.medilibros.com

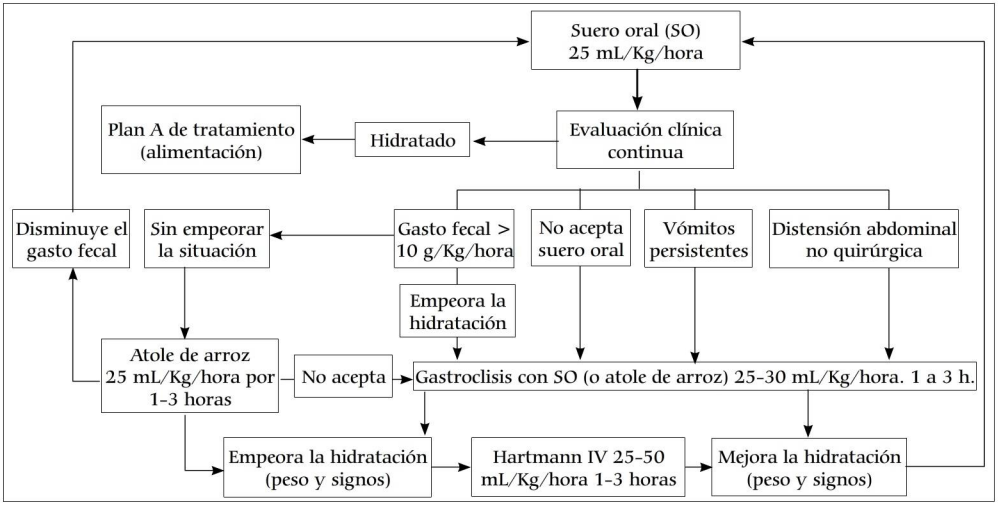


Figura 1. Flujograma terapéutico en el paciente deshidratado. Alternativas de hidratación Oral o Intravenosa según la evolución de un paciente deshidratado por diarrea. Se muestran las indicaciones de gastroclisis y el uso de atole de arroz.

con gasto fecal alto, de etiología diferente al cólera, son la de arroz y la de maíz (8).

Si empeora la deshidratación o no se corrige en ocho horas, deberá valorarse el uso de rehidratación intravenosa. El porcentaje de fracasos con la hidratación oral es casi siempre menor a 5%, ya sea por tasa alta de diarrea, vómitos persistentes o íleo.

Hidratación intravenosa. Plan C de tratamiento

La reposición de líquidos por vía intravenosa se utiliza para tratar rápido el estado de choque hipovolémico, con el denominado Plan C de tratamiento. La meta es revertir, en corto tiempo, el estado de choque y que completen los pacientes su hidratación por la vía oral. En la tabla 5 se presenta una guía para el manejo de pacientes que requieran hidratación intravenosa por choque hipovolémico. Los volúmenes de líquidos sugeridos y la velocidad de administración se basan en promedios de necesidades usuales. Sin embargo, pueden incrementarse si no son suficientes para corregir la deshidratación, o reducirse si la rehidratación se consigue antes de lo previsto. Si en 90 segundos o en tres intentos la venopunción se hace imposible, se recurrirá al acceso intraóseo ejecutado por expertos y con técnica especial.

La hidratación intravenosa igualmente se emplea cuando fracasa la hidratación oral. En estos casos también se usa solución de Hartmann a dosis semejante a la que se usa para la hidratación oral (25 mL/kg/hora) hasta que se corrige la deshidratación del paciente o se pueda continuar con la vía oral (figura 2).

El paciente en choque hipovolémico por deshidratación o con cualquier otra complicación grave que requiera reposición de líquidos por vía intravenosa, será atendido de preferencia en un hospital.

INTOLERANCIA A LA LACTOSA

Se ha descrito en menos de 13% de las diarreas agudas con deshidratación, asociada frecuentemente a infección por rotavirus. Tras un período de incubación de 24 a 48 horas en promedio, el rotavirus se replica y destruye *localmente* las células de las vellosidades de los enterocitos del intestino delgado (lesiones en parches), principalmente del duodeno y del yeyuno. La disminución de la superficie intestinal reduce, transitoriamente, la producción

www.medilibros.com

enzimática (disacaridasas, básicamente lactasa) y la capacidad de absorción de nutrimentos (lactosa).

Las manifestaciones clínicas que se presentan después de la ingesta de leche de vaca, son: vómitos, cólicos, evacuaciones líquidas, explosivas, de olor ácido, eritema perianal importante y distensión abdominal. El diagnóstico se complementa con la presencia en heces de pH ácido (menos de 6) y sustancias reductoras positivas (2 ó más cruces) o concentración mayor de 0,25%; sin embargo, no debe hacerse en ausencia de las manifestaciones clínicas descritas previamente.

El tratamiento de la intolerancia a la lactosa debe llevarse a cabo de la siguiente manera: leche diluida al 75% con agua, adicionada de azúcar al 10%; si la tolera, se continúa por 24 a 72 horas más para después aumentar su concentración paulatinamente hasta lo normal. La leche diluida aporta menor cantidad de lactosa lo cual facilita que pueda ser desdoblada por la lactasa producida en las células no lesionadas y permite garantizar la permanencia de la producción enzimática. Sólo si continúan las manifestaciones clínicas de intolerancia con la leche diluida, se indica fórmula libre de lactosa y en este caso, procurando que su uso no exce-

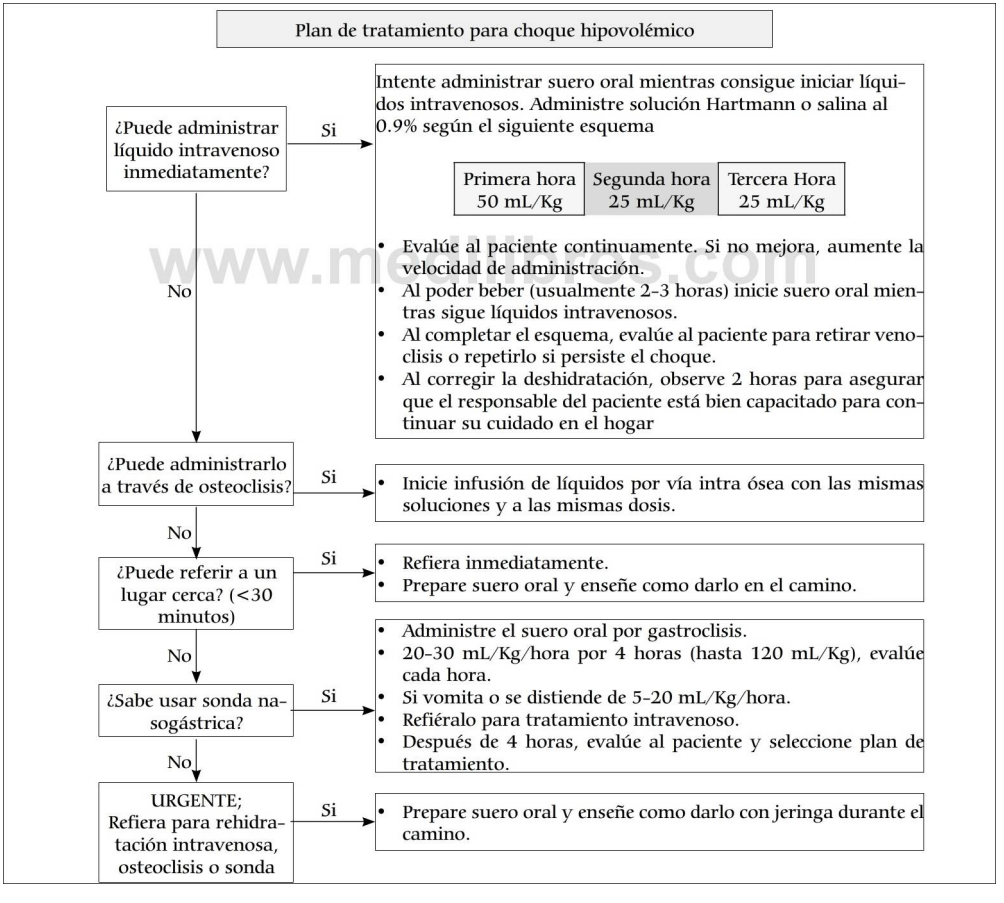


Figura 2. Plan C de tratamiento.

da por más de 72 horas ya que esto condiciona inhibición de la producción de lactasa y mayor riesgo de recaída de la diarrea cuando se reinicia la fórmula láctea. Es por ello que en estos casos también se debe regresar paulatinamente a la concentración de la leche acostumbrada. Con la leche materna no se observa intolerancia a la lactosa.

DIARREA DE EVOLUCIÓN PROLONGADA O PERSISTENTE

El factor de riesgo más importante para que la diarrea aguda se prolongue por 14 días o más, es la desnutrición. Otras causas son el uso de líquidos o alimentos hiperosmolares y de antibióticos. El uso de antimicrobianos condiciona mayor duración del episodio diarreico, tanto en diarrea aguda (8,8 ± 5,5 vs. 3,3 ±2,1 días) como en disentería (14,0 ± 6,1 vs. 7,5 ± 4,8) y la frecuencia de diarrea persistente (> 14 días) es significativamente mayor: 12,3 vs. 0,4% (p< 0,001) (10).

Si el paciente es menor de seis meses y tiene desnutrición o está deshidratado, es conveniente referirlo al hospital después de hidratarlo. De lo contrario, capacitar a la madre cómo administrar líquidos y alimentar al paciente cada dos horas, con su alimentación habitual. Revisar al paciente cinco días después. Si la diarrea continúa, referir al hospital; si la diarrea terminó, prescribir una comida extra al día hasta alcanzar el peso adecuado. Los casos de diarrea persistente casi siempre mejoran al corregir la alimentación y suspender los antimicrobianos.

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Los antimicrobianos sólo están indicados en casos de disentería, cólera o ínmimocompromiso. En los casos de disentería, con ataque al estado general, se trata al paciente con el antimicrobiano oral de elección para *Shigella*. Esta es la causa más frecuente de disentería. Evaluar al paciente dos días después. Si persiste el compromiso en el estado general y aún hay sangre en las heces, cambiar a un segundo antimicrobiano recomendado para *Shigella*.. Darlo por cinco días (tabla 6). Si persiste la sangre, se puede considerar administrar metronidazol. Si el paciente tiene buen estado general y es posible efectuar investigación en fresco de trofozoitos de ameba y coprocultivo, se debe evaluar diario al paciente y de continuar con buen estado general esperar los resultados antes de iniciar tratamiento. En los sitios donde predominen *Shigella sonnei* o *boydii*, no se requiere antibiótico. En los menores de un año de edad es más frecuente *Campylobacter jejuni*. El tratamiento antibiótico temprano con eritromicina, se acompaña de mejoría clínica, pero la evolución no se modifica cuando el antibiótico se inicia hasta después de tener el resultado del coprocultivo. Su identificación requiere medios especiales de cultivo. El tratamiento antibiótico en el género *Salmonella* prolonga el estado de portador con cepas resistentes y no está indicado, excepto para *S. typhi*, causante de la fiebre tifoidea, en donde la diarrea es lo menos llamativo. En pacientes inmunocomprometidos o con cólera, el tratamiento inicial de elección es cotrimoxazol (tabla 6) (11).

www.edilibros.com

Tabla 6. Antimicrobianos utilizados en el tratamiento de diarrea aguda según etiología.

Diagnostico etiológico de la diarrea	Droga(s) de elección	Segunda opción
Disentería:		
Shigella	Trimetoprim 10 mg/kg/día Sulfametoxazol 50 mg/kg/día, Divididos en dos dosis, por 5 días.	**Ampicitítia** 100 mg/kg/día divididos en cuatro dosis, durante cinco
Campylobacter jejuni	Eritromicina 30 mg/kg/día dividido en 3 dosis por 3 días.	
Entamoeba histolytica	Metronidazol 30 mg/kg/día dividido en tres dosis diarias, durante 10 días, vía oral.	Tinidazol 50 mg/kg/día una vez al día por 3 días, vía oral.
Giardia lamblia	Metronidazol 15 mg/kg/día dividido en 3 dosis al día, por 5 días, vía oral.	Albendazol 400 mg por día, por 5 días, vía oral.
Vchalerae	Trimetoprim 8-10 mg/kg/día Sulfametoxazol 40-50 mg/kg/día divididos en dos dosis por 5 días.	Eritromicina 30 mg/kg/día divididos en 3 dosis, por 5 días, vía oral.

Algunos de los efectos indeseables de los antimicrobianos son: incremento de la resistencia bacteriana, costo elevado, reacciones alérgicas y sobre todo la destrucción de la flora intestinal normal, lo que trae consigo la colonización de gérmenes potencialmente patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp*, *Clostridium perfringes*, *Clostridium difficile* y Cándida, con prolongación del episodio de diarrea. Además, destruyen bacterias como *E. coli* y Bacteroides que sintetizan vitaminas esenciales como la vitamina K y el complejo vitamínico B. El uso de antibióticos puede incrementar la producción de toxinas de *E. coli* 0145 y O157: H7 y el riesgo de presentación de síndrome urémico-hemolítico (11).

Antieméticos y antidiarreicos

La Organización Mundial de la Salud recomienda no utilizar antieméticos ya que no son efectivos, producen somnolencia y pueden agravar la diarrea. El mejor antiemético es el medicamento "Vida Suero Oral" al facilitar el paso del contenido gástrico hacia intestino y corregir la acidosis, principales causales del vómito (1).

El uso de fármacos antidiarreicos en pediatría es limitado, la mayoría no se recomiendan en casos de diarrea aguda por no haber demostrado su eficacia o por acompañarse de importantes efectos secundarios indeseables. Los que actúan sobre la motilidad intestinal (loperamida, opiáceos, atropínicos, anticolinérgicos), disminuyen la diarrea y los espasmos intestinales pero producen somnolencia, boca seca, vértigo, taquicardia, vómitos, estreñimiento, depresión respiratoria, perforación intestinal y aunque rara vez, coma y muerte. Otros más, como caolín-pectina, sales de aluminio, tanato de albúmina y colesteramina, absorben toxinas bacterianas y fijan el agua, pero no reducen la pérdida de agua y electrolitos (11).

Existen varias publicaciones relacionadas con el efecto antidiarreico de diversos tipos de probióticos basándose en *lactobacilos*. Los resultados del metanálisis de nueve ensayos clínicos controlados, publicados con metodología científica válida, mostraron que la terapia con lactobacilos se asocia con reducción en el tiempo de duración de la diarrea aguda de seis a tres días, tanto en pacientes rotavirus positivos como negativos, con reducción del tiempo de excreción fecal del rotavirus en los que reciben *Lactobacillus casei*, cepa GG. Esta cepa no está disponible comercialmente en México y un estudio reciente en un país sudamericano, con condiciones socioeconómicas semejantes al nuestro, no mostró efecto positivo en la duración de la diarrea aguda (12). No se ha comparado su efecto con relación a la aplicación de los diversos componentes del manejo efectivo de casos de diarrea, sobre todo la alimentación apropiada y continua o complementada con yogur, los cuales pueden tener el mismo resultado para reducir la duración de la diarrea. Los lactobacilos no son efectivos para el tratamiento de pacientes con disentería.

La suplementación de 20 mg diarios de cinc elemental, en niños con diarrea aguda, reduce la duración y gravedad de la diarrea, así como el riesgo de presentar diarrea prolongada.

Algunos tratamientos para la diarrea por rotavirus (la más frecuente en niños) han mostrado ser efectivos para disminuir el gasto fecal y la duración de la diarrea: administración de inmunoglobulina oral, de glicolípidos o de calostro bovino hiperinmune. Sin embargo, estos tratamientos son muy costosos y sólo podrían justificarse en el ámbito institucional en países desarrollados. En países en vías de desarrollo, como México, la alimentación frecuente y el uso de atole de arroz, que ha demostrado tener efecto antidiarreico y ser más barato, sería la recomendación práctica.

CAPACITACIÓN PARA MANEJO EN EL HOGAR

En varios estudios se ha mostrado la importancia del médico para capacitar a las madres de pacientes con diarrea o a los pacientes mismos, a través de la denominada *consulta educativa*. Desde que se inició en México el Programa nacional de control de enfermedades diarreicas en 1984 se ha recomendado incluir en la capacitación de madres de niños con diarrea: la hidratación oral, la alimentación y los signos de alarma para consultar oportunamente. Como resultado, la mortalidad por diarrea en niños ha disminuido 90%. Las encuestas nacionales

de 1991 y 1993 (14) (tabla 7) mostraron aumento significativo en la proporción de madres que usaban la hidratación oral; sin embargo, disminuyó la proporción que continuaba la alimentación y aumentó las que empleaban, en forma errónea, otros medicamentos principalmente antibióticos. Estas dos últimas tendencias se han continuado observando, con empleo incorrecto de antimicrobianos hasta en 60% de los casos y de restricciones dietéticas en más de 30% (figura 3). El uso de la hidratación orarse mantiene en alrededor de 80% de los niños con diarrea (Archivos Clínicos del Servicio de Hidratación Oral del Hospital Infantil de México Federico Gómez).

Tabla 7. Resultados de dos encuestas nacionales de manejo efectivo de casos de diarrea en el hogar en México (14).

Indicador	1991	1993
Uso de THO	63,2	80,7
Pecho continuo	75,0	81,4
Alimentación continua	59,8	55,6
Abuso de medicamentos	53,2	68,0
Incidencia anual *	4,5	2,2

THO = Terapia de hidratación oral
* Incidencia anual = Promedio de episodios de diarrea por niño por año.

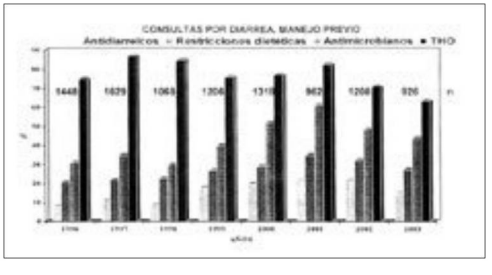


Figura 3. Algunos componentes del manejo de la diarrea en el hogar y su tendencia a través del tiempo. Obsérvese el aumento progresivo de uso erróneo de "medicamentos" antidiarreicos, de restricciones dietéticas y de abuso de antimicrobianos, con ligera disminución del uso de la THO en el último año analizado.

Con la consulta educativa se incrementa la proporción de madres con conocimientos correctos sobre los componentes del manejo de la diarrea en el hogar (tabla 8). El incremento menor es en aumento de la frecuencia de los alimentos, lo que se traduce en baja práctica en el hogar. Por lo tanto, es recomendable poner más énfasis en la capacitación de las madres sobre las prácticas de alimentación de sus hijos durante los episodios de diarrea. Ya se ha señalado previamente todas las ventajas que esto implica, sobre todo el aumentar la frecuencia de los alimentos.

Tabla 8. Proporción de madres de niños con diarrea con conocimientos correctos sobre el manejo de la diarrea antes y después de la intervención educativa y su práctica correcta en el hogar **N=182**

Conocimiento	Evaluaciones Iª. 2ª (%) (%)	Práctica (%)	Valor de p * **
Alimentación habitual	64,3 97,3	92,9	<0,001 NS
-- con mas frecuencia	35,2 74,2	56,0	<0,001 0.001
Preparación VSO	86,3 97,3	NE	0,001 -
Administración VSO	77,5 97,0	79,7	<0,001 0,007
No uso de antimicrobianos	35,2 92,3	100	<0,001 NS
No uso de antidiarreicos	41,2 92,9	100	<0,001 NS

VSO= Vida Suero Oral
NE = No evaluado ..
* = Entre la primera y segunda evaluación
** Entre la segunda evaluación y la práctica en el hogar
NS = No significativa

La capacitación sobre otros componentes del manejo efectivo, tales como: uso, preparación y administración correcta del medicamento "Vida Suero Oral", y uso racional de antimicrobianos u otros medicamentos, puede facilitarse insistiendo en el carácter de medicamento del suero oral, tanto para mantener su aplicación como para desplazar el empleo de otros fármacos innecesarios.

Respecto a los signos de alarma para consultar, el enseñar que el aumento de la sed es el signo más temprano de deshidratación, puede evitar la aparición de otros signos más tardíos y la muerte. Se ha demostrado mayor riesgo de deshidratación con la presencia de cinco o más

www.medilibros.com

evacuaciones diarreicas o más de dos vómitos en 24 horas por lo que es conveniente enseñar estas señales cuantitativas de peligro.

Siempre es importante la actitud del personal de salud para generar un ambiente de confianza que propicie la consulta educativa. Para ello es recomendable ser paciente y cordial en el trato, respetar a las personas y sus ideas, recomendar en lugar de culpar, felicitar por el conocimiento o práctica correctos, identificar conceptos y prácticas erróneas para proponer mejoras, realizar preguntas que propicien el diálogo (preguntas de verificación) y que no sean respondidas con simples sí o no. Con el apoyo de estas técnicas de comunicación educativa, la consulta médica permitirá actualizar el manejo efectivo de las diarreas en toda la población (13).

PREVENCIÓN

Las intervenciones en salud ideales para prevenir las enfermedades diarreicas deben estar orientadas a prevenir que los enteropatógenos alcancen al hospedero. Para lograr disminuir la incidencia de las diarreas en los humanos, se requiere mejorar las condiciones sanitarias del ambiente donde viven y el nivel de educación y economía. Este tipo de mejoras necesitan de una infraestructura inexistente en la mayoría de los países en desarrollo y tienen un costo muy elevado. Sin embargo, se pueden atacar algunos factores de riesgo conocidos.

Los factores de riesgo más frecuentes en el huésped para padecer diarrea son: ablactación temprana o ausencia de alimentación exclusiva al pecho materno durante los primeros seis meses de edad; el estado nutricional (círculo vicioso diarrea-desnutrición-diarrea); enfermedades previas de tipo anergizante (sarampión); saneamiento deficiente (carencia de agua potable o de sistema de drenaje, fecalismo); episodio de diarrea reciente, y falta de hábitos higiénicos. El lavado de manos con agua y jabón previene la diseminación de las enfermedades diarreicas, excepto por rota virus. Otra intervención que ha demostrado disminuir la incidencia de diarreas es el control de las moscas.

La vacuna tetravalente, contra los serotipos G1, G2, G3 y G4 de rotavirus ha mostrado ser efectiva para prevenir 49% de los episodios de diarrea por esta etiología, 80% de los episodios graves y 100% de los deshidratantes.

José y Bobadilla, en 1994, desarrollaron un experimento matemático de simulación por computadora basado en un modelo epidemiológico de diarrea aguda, bacteriana y viral, con el cual postularon la falta de necesidad de desarrollar vacunas para lograr protección activa contra las diarreas, señalando en cambio, que con la terapia de hidratación oral, considerada por The Lancet "El descubrimiento médico más importante del siglo XX", se tiene un claro efecto para disminuir el número de muertes por diarrea.

REFERENCIAS

1. Mota HF. Hidratación oral y diarreas. México: McGraw-Hill Interamericana S.A. de C.V. Editores, 2000.
2. Pierce NF. How much has ORT reduced child mortality? J Health Popul Nutr 2001; 19: 1-3.
3. Mota-Hernández F, Gutiérrez-Camacho C, Villa-Contreras S, Calva-Mercado J, Arias CF, Padilla-Noriega L, Guise afré-Gallardo H. Pronóstico de la diarrea por rotavirus. Sal Pub Mex 2001; 43: 524-28.
4. Organización Panamericana de la Salud. Manual de tratamiento de la diarrea. Serie Paltex No. 13. Organización Mundial de la Salud. OPS 1987.
5. Wan Ch, Phillips MR, Dibley MJ, Liu Z. Randomized trial of different rates on feeding in acute diarrhoea. Arch Dis Child 1999; 81: 487-91.
6. Maung UK, Wai NN, Khin M, Khin MM, UT, Toe T. Effect on clinical outeome of breast feeding during acute diarrhoea. BMJ 1985; 290: 587-89.
7. Desjeux D, Favre I, Simongiovanni J, Varge L, Cailol MH, Taponnier S. Why is oral therapy associated with drugs in the treatment of diarrhea? J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 22: 112-14.
8. Mota HF, Bross SD, Pérez RML, Velásquez JL. Rice solution and World Health Organization Solution by gastric infusion for high stool output diarrhea. AJDC 1991; 145: 937-40.
9. Mota HF, De León MG, Pizarro D, Velásquez JL. Osmolaridad, sodio y Diarreas. Bol Med Hosp Infant Mex Ene-Feb 2003.
10. Molla AM, Barí A. Role of cereal-based oral rehydration therapy in persistent diarrhea in children. Acta Paed Supplement 1992; 381: 104-7.
11. Organización Mundial de la Salud/OPS. Uso racional de los medicamentos en el manejo de la diarrea aguda en niños. Serie Paltex para Ejecutores de Programas de Salud No. 23. 'Washington, DC: OMS/OPS, 1991.
12. Salazar-Lindo E, Miranda-Langschwager P, Campos-Sánchez M, Chea-Woo E, Sack BR. Lactobacillus casei strain GG in the treatment of infants with acute watery diarrhea: A randomized, double bind, placebo controlled clinical trial. BCM Pediatrics 2004; 10: 4-18.
13. Leyva LS, Mota HF. Manual de consulta educativa en diarreas. México: Ed Med Hosp Infant Mex. 1994.
14. Mota HF, Tapia CR, Welti C, Franco A, Gómez UJ, Garrido T. Manejo de la enfermedad diarreica en el hogar en algunas regiones de México. Bol Med Hosp Infant Mex 1993; 50: 367-75.

HIDRATACIÓN ENDOVENOSA: MÉTODO RÁPIDO

11

Hernando Mulett Hoyos, MD

La enfermedad diarreica aguda es una de las causas más importantes de morbimortalidad infantil en el mundo, sobre todo en los países tercermundistas. Es responsable de aproximadamente 5 millones de muertes anuales, comprometiendo mayormente a los niños menores de 5 años. En los países en desarrollo, ocurren en promedio seis a ocho episodios de diarrea por niño durante un año, en contraste con los países desarrollados que reportan 0,8-1 episodio por año, en este grupo etáreo (1, 5).

De acuerdo con estudios de la Organización Mundial de la Salud, en el 60 a 70 % de los pacientes menores de cinco años que fallecen afectados por una infección gastrointestinal, la causa directa de la muerte es la deshidratación, y la mayoría de los que sobreviven a este flagelo queda con algún grado de desplome nutricional (5).

La enfermedad diarreica aguda es patrimonio de los grupos de población caracterizados por pobres condiciones de vida, donde no hay disponibilidad de agua potable, alcantarillado ni eliminación de las excretas; no hay una adecuada nutrición ni sensibilización a la alimentación con leche materna y existe una precaria cobertura en vacunación.

La alta incidencia de la enfermedad diarreica ocasiona gran demanda de atención en los servicios de salud, por ello, la Organización Mundial de la Salud implementó a nivel mundial el programa de Rehidratación oral, mediante el uso de sales de rehidratación oral. Se ha demostrado que el SRO es capaz de reemplazar las pérdidas de agua y electrolitos, corrigiendo la deshidratación en un 90 a 95% de los pacientes deshidratados por diarrea, disminuyendo la tasa de letalidad, la admisión hospitalaria, con la consiguiente disminución de costos en la atención en salud, permitiendo una realimentación precoz y oportuna en los pacientes con diarrea, atenuando de esta forma la posibilidad de desnutrición aguda.

Rehidratación es el acto terapéutico encaminado a recuperar la homeostasis orgánica a través del aporte de líquidos y electrolitos al organismo, sea por vía oral, intravenosa o intraósea (1, 2).

FISIOPATOLOGÍA

En el transcurrir de un cuadro diarreico se pierden cantidades variables de líquidos y electrolitos provenientes del espacio extracelular, en forma de soluciones iso o hipotónicas de acuerdo al contenido relativo de agua y electrolitos; de igual forma se reduce la ingesta de líquidos por hiporexia, se adicionan nuevas pérdidas por la aparición de los vómitos y el incremento de las pérdidas derivadas de la fiebre y la hiperventilación compensatoria secundaria a la acidosis metabólica (2, 3).

Cuando las pérdidas de agua y electrolitos sobrepasan los mecanismos reguladores que incluyen la sed, la liberación de ADH, y los mecanismos renales de concentración, el organismo padece el cuadro clínico de deshidratación. La deshidratación se caracteriza básicamente por una reducción aguda del contenido de agua total, acompañándose generalmente de alteraciones en la composición de los diferentes compartimientos acuosos y de la composición electrolítica de los mismos (4).

Es clásico el concepto de la mayor susceptibilidad del lactante menor a la deshidratación por diarrea en relación con el adulto; en pri-

mer lugar, la relativa facilidad con la cual un lactante puede ver mermado el volumen del líquido transcelular (tubo digestivo) merced a un aumento en la secreción o la interferencia con la reabsorción de líquidos a nivel gastrointestinal.

El segundo factor involucrado se refiere a la proporción del recambio de agua para mantener el balance hídrico, en relación con el volumen del líquido extracelular. En un adulto de 70 kilos, con 20% de su peso como agua extracelular (14 kilos), la cantidad de agua que ingresa y egresa para mantener el balance es aproximadamente de dos litros, que correspondería a la séptima parte del volumen extracelular. En un lactante de 7 kilos de peso, con volumen extracelular del 30%, éste equivale a 2,1 lts, partiendo de la premisa de que el agua que ingresa y egresa por día es de aproximadamente 1 lt, cantidad que representa aproximadamente la mitad del volumen extracelular (2-4). En la tabla 1 se puede observar la pérdida de electrolitos que tiene lugar en la diarrea colérica y no colérica del niño.

Tabla 1. Composición electrolítica (mEq/L) de las heces en niños con diarrea aguda.

Diarrea	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	CO_3H (mEq/L)
Colérica	101	27	92	32
No colérica	56	25	55	14

Cash RA. Oral Therapy for Diarrhea, Trop Doc 1979; 9: 25.

Se destaca cómo la diarrea colérica pierde más sodio, potasio y bicarbonato; sin embargo, en la diarrea no colérica se pierde tanto potasio como en la diarrea colérica, lo cual justifica su aporte lo antes posible en el tratamiento de la diarrea. En la tabla 2 se puede apreciar el balance hídrico normal en las diferentes edades.

La cantidad de agua corporal varía con la edad. Al nacimiento, el agua representa el 79 % del peso corporal del recién nacido y disminuye rápidamente para llegar a 60% al año. A partir de esta edad los cambios que se producen son muy discretos y carecen de significado clínico. El agua corporal se distribuye en el organismo en 2 grandes compartimientos: el compartimiento intracelular (CIC) y el compartimiento extracelular (CEC) (3).

Al CIC pertenece la masa citoplasmática, y tiene como límite funcional las membranas celulares. El catión principal en las células es el potasio y los aniones principales son los fosfatos y las proteínas. El agua intracelular no es una cantidad homogénea, porque las células varían mucho en sus características anatómicas, y funcionales. Representa del 30 al 40% del peso corporal (6, 7).

El CIC se encuentra separado del CEC por membranas semipermeables. Como las membranas de la mayor parte de las células son muy permeables al agua, la tonicidad en equilibrio tiende a ser igual en los CIC y CEC. La composición química diferente de los CIC y CEC limita en gran medida los movimientos catiónicos

Tabla 2. Balance hídrico normal.

Elementos	Lactantes (hasta 24 meses) mL/kg/24 horas	Preescolares 2 años y escolares mL/ m^2/día	Adultos mL/24 horas
Ingresos			
Vía oral	100-130	1.000-1.600	1.700-2.700
Agua de oxidación	10-12	200	300
Total	110-40	1.200-1.800	2.000-3.000
Egresos			
Pérdidas insensibles	45-55	600	900
Orina	50-80	600- 1.200	1.200-2.000
Heces	5-10	70-100	100-15
Total	110-140	1 200-1 800	2.000-3.000

Fuente: Velásquez Jones L. Metabolismo del agua. En: Alteraciones hidroelectrolíticas en Pediatría. Ed Médicas, Hospital Infantil Federico Gómez, México, 1991: 9.

y aniónicos como reacción a los cambios de tonicidad en el CEC, de modo que es el propio paso de agua entre el CEC y el CIC el encargado principal de que se logre el equilibrio osmótico. Al agregar solutos o agua, se produce un flujo rápido de agua a través de la membrana, hasta que se alcanza el equilibrio osmótico, que en los líquidos corporales es alrededor de 280 y 295 mOsm por kg/agua (3).

El volumen del CEC se ha medido con técnicas de dilución con sustancias como insulina,y iones sulfato y cloro. Con fines prácticos podemos afirmar que el 25% del peso corporal es una aproximación del CEC del lactante y 20% del peso corporal de niños mayores y adultos. El CEC se subdivide a su vez en volumen plasmástico (intravascular) y el líquido intersticial (extravascular). Estos compartimientos se encuentran separados entre sí por el endotelio capilar. El plasma constituye del 4 al 5% del peso corporal y sirve como interfase entre el medio ambiente exterior y los tejidos corporales. El término volumen sanguíneo circulante efectivo (VSCE) se refiere al volumen sanguíneo circulante que realiza perfusión real de los tejidos del cuerpo y que está en contacto con los receptores de volumen y presión. Bajo condiciones normales, el VSCE varía directamente con el volumen del CEC; se incrementa con la carga de sodio y disminuye con la pérdida de éste. El sodio es el catión principal del CEC y sus aniones principales son el cloro y el bicarbonato (8, 9).

Una parte menor del CEC está formada por el agua transcelular que constituye del 1 al 3% del peso corporal y representa a pequeños compartimientos que se encuentran en los líquidos cefalorraquídeo, pleural, peritoneal y sinovial; líquidos de las glándulas salivares, del páncreas, del hígado y el árbol biliar, líquidos oculares e intraluminal del tracto gastrointestinal. En condiciones de normalidad la osmolalidad y el volumen de agua contenido en el CEC se mantienen en límites muy estrechos, aun en condiciones de cambios importantes en la ingestión de líquidos, temperatura del medio o en la actividad física. Esta constancia del CEC y por consiguiente del plasma, se mantiene por el efecto de los mecanismos reguladores que incluyen la sed, la liberación de hormona antidiurética (HAD) y los mecanismos renales de concentración y dilución de la orina.

El sodio es el principal soluto responsable del mantenimiento del volumen de líquido en el CEC. Su concentración intracelular se mantiene alrededor de 50 mEq/L, mientras que su concentración extracelular en140 mEq/L. El aporte de sodio en el niño puede variar entre 0,1 a 10 meq /kg/d sin provocar trastornos en su equilibrio. Teniendo en cuenta lo anterior, se ha tomado el valor de 1 a 3 meq/kg/d para indicar el aporte y los requerimientos de sodio en el niño (7).

Las pérdidas de sodio ocurren principalmente a través de la orina y en menor proporción a través del sudor y las heces. Debido a que la excreción de sodio por el riñón se ajusta de forma progresiva a la ingestión, también la concentración de sodio en la orina puede tener variaciones entre 1 y 150 mEq/L. La concentración promedio de sodio en las heces varía entre 19 y 26 mEq/L en lactantes normales; no obstante, la pérdida neta por esta vía es muy baja, pues el volumen líquido de las heces normales no sobrepasa de 5 a 10 mL//kg/d (11).

En casos de diarrea, aunque la concentración de sodio se mantiene entre 32 y 48 meq/L (diarreas no coléricas), las pérdidas de líquidos pueden ser tan elevadas como de 80 a 180 mL/kg/d y hasta 300 mL/kg/d. La variabilidad de las pérdidas de sodio, así como otros factores inherentes al paciente, tales como su edad, estado nutricional y elementos ambientales como temperatura y humedad, o el aporte de sodio en su alimentación cotidiana, determinan variaciones en cuanto a la osmolalidad sérica o a la natremia en el paciente deshidratado.

La variación clínica y de laboratorio de este parámetro, permite la clasificación de la deshidratación en hiponatrémica (sodio sérico inferior a 130 mEq/L); isonatrémica (sodio sérico entre 130 a 150 mEq/L) e hipernatrémica (sodio sérico superior a 150 mEq/L).En la deshidratación isonatrémica la pérdida de líquidos afecta el volumen extracelular y no tiene repercusión en el CIC. Sus características clínicas reflejan la magnitud de la volemia y pueden llegar al estado de choque. Es la más común de

www.medilibros.com

las deshidrataciones en nuestro medio, pero en general ha disminuido considerablemente en relación con las décadas pasadas (8, 11).

En la deshidratación hiponatrémica se pierden más solutos que agua. El impacto inmediato de la pérdida de iones extracelulares es una alteración grave del volumen intravascular, pues pasa líquido al CIC para conservar el equilibrio osmótico. Los pacientes denotan rápidamente signos de choque hipovolémico. Es la más grave de las deshidrataciones y afecta con frecuencia a pacientes con bajo peso al nacer y desnutridos.

La deshidratación hipernatrémica es la menos frecuente. El aumento de la concentración osmolar del CEC da lugar a la salida de agua de las células, lo que condiciona la deshidratación celular y explica las manifestaciones neurológicas dadas por la gran irritabilidad, y en ocasiones dan lugar a convulsiones. El pliegue cutáneo es acolchonado y el paciente muestra gran avidez por el agua.

El potasio es un catión esencialmente intracelular; su concentración en el interior de la célula es de aproximadamente 150 mEq/L, mientras que en el suero su concentración normal fluctúa entre 3,5 y 5,5 mEq/L. En condiciones normales la vía principal de ingreso de potasio al organismo es a través del tracto gastrointestinal. El ingreso diario aproximado de potasio es de 1 a 3 meq/kg, que se realiza a través de los alimentos. Se excretan por las heces de 3-6 meq/m^2 y a través de la orina de 50-55 meq/m (10, 11).

El mantenimiento del gradiente de potasio intra y extracelular depende de una variedad de factores que afectan el transporte de él. Entre estos factores tenemos la enzima Na-K-ATPasa, insulina, catecolamina, aldosterona, glucagón, hormona tiroidea, hormona de crecimiento, el ejercicio físico y la osmolalidad.

A diferencia de lo que ocurre con el sodio, la concentración de potasio en las heces diarreicas puede sobrepasar de 3 a 20 veces la concentración normal de potasio que existe en el suero. Esto explica el déficit de potasio que se observa tanto en el nivel intracelular como extracelular, en pacientes deshidratados por diarrea aguda. A pesar del déficit de potasio que muestran los niños con diarrea aguda, el nivel plasmático se encuentra generalmente normal o ligeramente elevado, como consecuencia de la salida de potasio intracelular que se intercambia con sodio e hidrógeno en presencia de acidosis metabólica.

La enfermedad diarreica aguda da lugar a acidosis por tres mecanismos (18):

- Aumento del catabolismo proteico con ganancia de H^+ en el CEC, que se incrementa en presencia de ayuno o de fiebre.
- Pérdida elevada de bases (bicarbonato, sodio y potasio) a través del tracto gastrointestinal.
- Disminución de la filtración glomerular por la hipovolemia.

Cuando las pérdidas gastrointestinales son altas y no son reemplazadas de manera eficaz, o bien rebasan la velocidad de reposición, hay un déficit progresivo del líquido extracelular (espacio extravascular y espacio intersticial). Esta disminución de la volemia tiende a producir un menor riego sanguíneo a nivel de los diversos tejidos de la economía, con el consiguiente riesgo de sufrir una injuria hipóxica isquémica sobre todo a nivel esplácnico y mesentérico, con una considerable disminución de la utilización y consumo de oxígeno por parte de las células e incluso muerte de las mismas.

Como mecanismos compensatorios, el organismo pone en marcha una serie de mecanismos homeostáticos, con la finalidad de sostener el gasto cardíaco y la tensión arterial en un nivel aceptable para evitar en lo posible que disminuya el riego sanguíneo efectivo y la disponibilidad de oxígeno hacia los tejidos. Dentro de estos mecanismos compensatorios tenemos la liberación de diversas citoquinas proinflamatorias, catecolaminas endógenas y mediadores vasoactivos de acción local y sistémica que desencadenan una serie de eventos metabólicos y neuroendocrinos, que inducen a su vez tres efectos cardiovasculares:

- Incremento de la frecuencia cardíaca y del inotropismo para sostener gasto cardíaco.
- Incremento de la frecuencia respiratoria para mejorar la oxigenación y eliminar el CO_2 de una manera más eficaz.

www.medilibros.com

- Vasoconstricción de los lechos capilares esplácnicos, renales y cutáneos, causando una redistribución selectiva hacia órganos y sistemas considerados preferenciales, como corazón, cerebro, riñón y pulmones.

Estos mecanismos de defensa de la tensión arterial son altamente eficaces, permitiendo al organismo hacer frente a las pérdidas por diarrea y vómito, durante algunas horas. La vasoconstricción resultado de la gran respuesta simpática compensatoria, permite mantener la tensión arterial en un rango aceptable durante las primeras horas de pérdidas hídricas continuadas. Si se recuperan las pérdidas y se sostiene un equilibrio hídrico neutro y posteriormente positivo, se logra recuperar el equilibrio sin mucho esfuerzo (12, 13).

Cuando la capacidad de compensación cardiovascular y pulmonar es insuficiente para satisfacer las demandas metabólicas y de oxígeno de los tejidos, el síndrome de choque finalmente se presenta. Cuando dicho evento se presenta, la microcirculación pierde la capacidad de autorregulación del tono vascular, por lo que se presenta vasoconstricción o vasodilatación de los lechos vasculares de algunos órganos o sistemas, al margen de sus necesidades fisiológicas. Esta pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo de los lechos vasculares casi siempre va de la mano con un proceso inflamatorio del endotelio vascular de todo el organismo, que se produce como resultado de la injuria hipóxico- isquémica, o por la presencia en la sangre de algunos componentes microbianos; en ambas circunstancias el daño endotelial es amplificado y perpetuado por la cascada proinflamatoria sistémica (6).

La consecuencia de esta disfunción de la microcirculación es que origina una alteración funcional de los diversos órganos y sistemas, los cuales comienzan a realizar sus funciones en forma subóptima. La disminución de sustrato energético y la disregulación de la actividad proinflamatoria causan una severa disfunción sistémica multiorgánica.

Otro aspecto que tenemos que considerar es que el paciente con hipovolemia mantenida más de 8 horas tiene una predisposición especial para desencadenar el fenómeno de translocación bacteriana, donde se rompe la integridad estructural del enterocito, pues el moco del intestino se hace más friable y las bacterias y/o sus productos pueden llegar al hígado a través del sistema porta. Debido a la condición previa que tiene el paciente, no se pueden desencadenar los mecanismos de aclaramiento bacteriano a este nivel, basado en la liberación inadecuada de citocinas locales y a una función alterada de los macrófagos.

REHIDRATACIÓN ENDOVENOSA RÁPIDA

Gracias a la profusa difusión de los programas para el control de la enfermedad diarreica, en los cuales se hace énfasis en la administración generosa y precoz de sales de rehidratación oral y líquidos caseros a los niños afectados por diarrea, la magnitud de la deshidratación es cada vez menor y las complicaciones secundarias a la misma las observamos con menos frecuencia. Entre el 90 y 95% de los pacientes deshidratados que acuden a un hospital pueden ser rehidratados por la vía oral o utilizando una sonda nasogástrica (5).

La primera referencia del uso de la vía parenteral para tratar pacientes deshidratados por diarrea se remonta al año de 1832. Thomas Latta siguió las recomendaciones de O Shaugnessey, aplicando sodio y bicarbonato a pacientes en choque hipovolémico por cólera. Como la rehidratación no curaba el cólera, los médicos optaron por seguir aplicando sangrías o dando opio a los pacientes con cólera. En 1910, Sellards reintrodujo la terapia de rehidratación endovenosa en pacientes deshidratados por cólera. Posteriormente muchos pediatras norteamericanos fueron perfeccionado la terapia de rehidratación endovenosa. En 1946, Govan y Darrow introducen la administración de potasio después del primer día de tratamiento de los pacientes. En 1949, Darrow y colaboradores reportaron los resultados de los estudios sobre pérdidas de iones durante los episodios de diarrea y recomiendan que se repongan con soluciones que contengan sodio, cloro y potasio y hacen la observación de la peligrosidad de la administración de bicarbonato sin potasio

www.medilibros.com

concomitante. En 1953, Talbot y colaboradores establecen las bases para la terapia de rehidratación endovenosa para 24 horas; desde ese momento, muchos hospitales continúan usando el mismo método (6).

Con base en esta experiencia y en otros estudios de hemodinamia de pacientes en choque por deshidratación, Phillips, Carpenter, Harvey y otros implantaron un método de rehidratación parenteral para aplicar durante tres horas, utilizando una solución con 133 mmol/litro de sodio, 13 mmol/l de potasio, 100 meq/l de cloro y 48 meq/l de bicarbonato; esta solución se diseñó en la ciudad de Dacca (Bangladesh) del cual tomó su nombre. Gutman creó una solución parecida a la de Dacca, sin embargo, disminuyó la cantidad de sodio, la cual fue usada ampliamente en Egipto.

Sperotto en Brasil desde 1973, y Pizarro desde 1977 implementan el uso de una solución de cloruro de sodio al 0,45% con 2,5 % de dextrosa, administrando por vía endovenosa 50 ml/kg en la primera hora y posteriormente 25 cc/k hora hasta completar la hidratación del paciente (18).

En vista de los excelentes resultados obtenidos con el uso de la solución oral recomendado por la OMS, el grupo liderado por el Dr. Daniel Pizarro decidió diseñar una solución para terapia de rehidratación endovenosa que tuviera la misma composición que la solución oral. Como el bicarbonato, el citrato y el lactato presentan problemas técnicos para la fabricación de soluciones parenterales, se utilizó el acetato de sodio en substitución del bicarbonato de sodio. La vida media del acetato en el organismo es de 1,3 minutos; se convierte en bicarbonato rápidamente y es tan efectivo como el bicarbonato para prevenir la acidosis. Cuando algunos pacientes no cumplan con los requisitos para recibir la rehidratación oral, se recurrirá a la vía endovenosa para lograr la rehidratación (15).

Los pacientes que no pueden ser rehidratados por la vía oral o por sonda nasogástrica son aquellos que presentan estado de choque hipovolémico, los que sufren convulsiones o tienen muy deprimido el estado de conciencia al momento de su ingreso, los que presentan un gasto fecal alto (mayor de 10 cc/k/h), los que presentan íleo mecánico, metabólico u obstructivo y los que tienen vómitos incoercibles; de igual manera los pacientes que presentan complicaciones secundarias como enfermedad isquémica intestinal del lactante que requieren una reanimación hídrica vigorosa (14, 15, 17).

Los objetivos de la rehidratación endovenosa rápida son:

- Reparar rápidamente el déficit de agua y electrolitos.
- Reponer las pérdidas para no permitir que el niño vuelva a deshidratarse.
- Permitir la alimentación precoz, disminuyendo el riesgo de desplome nutricional agudo.

El déficit de agua es fluctuante y en los pacientes deshidratados graves puede alcanzar los 100-150 cc/kg. El déficit de sodio puede oscilar entre 9 a 20 meq/kilo, y el déficit de potasio de 4 a 16 meq/kg. Se considera que en la deshidratación hipernatrémica las pérdidas de agua serían mayores, y las de sodio considerablemente menores que en la deshidratación isonatrémica. La experiencia aglutinada por los diferentes grupos demuestra que los pacientes que cursan con sodio sérico mayor de 120 mmol/lts, se comportan, desde el punto de vista terapéutico, de manera uniforme, siendo improbable la existencia de diferencias importantes del déficit de agua y solutos (20).

Otro aspecto importante es el tiempo necesario para corregir el déficit. En Latinoamérica, la tendencia es a lograr la rehidratación en las primeras 4 horas, iniciando precozmente la rehidratación oral y la realimentación enteral. En Estados Unidos se utilizan períodos de rehidratación de 12 a 24 horas y períodos de ayuno de 24 a 48 horas, con el incremento de la morbilidad y mortalidad asociada a diarrea aguda.

La rehidratación endovenosa rápida consta de tres fases secuenciales (20):

- Fase rápida inicial.
- Fase de mantenimiento (reponer las pérdidas normales).
- Fase de reposición (reponer las perdidas anormales).

www.medilibros.com

Las fases de mantenimiento y reposición se realizan en un mismo tiempo.

FASE INICIAL

El método de hidratación rápida en su fase inicial tiene como fin reponer rápidamente el volumen intravascular con su principal catión, el sodio restaurando la perfusión normal de los órganos vitales, con soluciones con concentraciones de sodio similares a las del plasma. Este objetivo se debe alcanzar en no más de dos horas (16, 18).

La eliminación del déficit de sodio y agua se expresa clínicamente, con la desaparición de todos los signos de deshidratación, eliminación de abundante orina y recuperación del peso previo del niño (con la limitante de no contar siempre con el peso previo).

En los pacientes con choque hipovolémico, se inicia con la administración rápida de volumen por vía intravenosa de soluciones cristaloides, a razón de 100 cc/k, divididos en tres horas, con el 50% a aplicarse en la primera hora y cargas subsiguientes de 25 cc/k/ hora, de acuerdo a la evolución clínica del paciente. Las cargas rápidas deben ser de solución cristaloide isofónica; si bien se han utilizado diversas soluciones polielectrolíticas, en el mundo la preferida y la más utilizada es la llamada solución de lactato de Ringer o de Hartman, la cual aporta 130 meq/lt de sodio. Tiene el valor agregado de contener 28 meql/lt de lactato, el cual es transformado en minutos en bicarbonato a nivel hepático, contribuyendo a corregir la acidosis secundaria a la deshidratación (pérdida de bicarbonato a nivel del tubo digestivo). Su relativa hipotonicidad ha causado preocupación al restarle eficacia para perfundir los tejidos; sin embargo, el desenlace favorable de los millones de pacientes reanimados con esta solución le resta importancia a este hecho (18).

La solución salina normal (154 meq/lt de sodio) es también una excelente opción terapéutica; es al igual que la solución de lactato de Ringer un excelente expansor plasmático, compensa menos la acidosis metabólica secundaria a pérdida de bicarbonato a nivel gastrointestinal y en un mínimo porcentaje de pacientes favorece la aparición de acidosis hiperclorémica. En la práctica, la sola expansión del volumen, con solución salina normal o solución Hartman, es por lo general suficiente para lograr una adecuada reanimación hídrica, permitiendo que la circulación se redistribuya hacia los riñones y comiencen a acidificar la orina para ayudar a compensar la acidosis (2).

En el choque relacionado con pérdidas entéricas por diarrea, no es conveniente la administración de soluciones hipertónicas o coloidales. Al pretender expandir el espacio intravascular a expensas del agua extravascular y extracelular del intersticio, mediante la presión coloidoosmótica u osmótica de estas soluciones, se corre el riesgo de deshidratar de manera indirecta el espacio intracelular. Este contexto clínico cambia notablemente si coexiste un síndrome de fuga capilar relacionado con un componente séptico (2, 13).

Otro escenario clínico es el grupo de pacientes con deshidratación grado I y II, en los cuales la terapia de rehidratación oral fracasó. En estos casos se repone el déficit a una velocidad de 25 cc/kg/hora, revalorando el paciente en forma dinámica y utilizando para tal fin diversas alternativas terapéuticas: lactato de Ringer, solución polielectrolítica Pizarro y la solución 1:1 con potasio al 2%.

En la década de los años ochenta, el grupo del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica recomendó una solución para rehidratación endovenosa similar al suero de rehidratación oral aprobado por la OMS (llamada solución Pizarro) teniendo como única diferencia la utilización de acetato en lugar de citrato. Ni el bicarbonato ni el citrato son bases que se pueden mantenerse estables en soluciones que requieran almacenamiento prolongado (18). El acetato se convierte en el organismo en bicarbonato en menos de tres minutos.

La fórmula está constituida por los siguientes ingredientes:

Cloruro de sodio 3,5 gms/litro
Cloruro de potasio 1,5 gms/litro
Acetato de sodio 4,08 gms/litro
Dextrosa 20 gms/litro.

Esta solución polielectrolítica ha mostrado sus bondades terapéuticas en pacientes con deshidratación hipo, iso e hipernatrémica, con hipo e hiperkaliemia (menos de 7,5 mmol/l) secundario a acidemia, en niños deshidratados eutróficos y desnutridos y en lactantes menores de 3 meses.

Una deshidratación de primer grado puede corregirse con 50 ml/kg, los cuales se pasan en dos horas; una deshidratación de segundo grado requiere 100 ml/kg, los cuales se reponen en cuatro horas, y una deshidratación de tercer grado 150 cc/kg para pasar en seis horas.

La solución Pizarro aporta 20 meq/l de potasio, contribuyendo en forma eficaz a reducir el balance negativo de potasio que se observa en la gran mayoría de los pacientes deshidratados por diarrea. A medida que se inicia el proceso de rehidratación, la acidosis se va corrigiendo y el potasio empieza a ingresar nuevamente a las células, siendo oportuno el aporte generoso de este catión. Aunque la solución polielectrolítica se puede administrar a razón de 50 cc/k/hora (aporte de potasio de 1,0 mmol/k/h) se recomienda administrar durante la primera hora de tratamiento a los pacientes con choque hipovolémico secundaria a deshidratación, solución salina normal o lactato de Ringer a dosis de 50 ml/kg y posteriormente continuar con solución polielectrolítica (18, 19).

En lugares donde no se encuentra disponible la solución Pizarro puede emplearse, con éxito terapéutico, una mezcla de partes iguales de solución salina normal (0,9%) y dextrosa al 5%, adicionándole potasio al 2% (20 meq/l). La composición final será de sodio 77 meq, cloro 97 meq/l, potasio 20 meq/l y dextrosa 2,5 gm/dl. En relación con la solución Pizarro, contiene un poco menos de sodio, igual cantidad de potasio, y concentraciones similares de cloro y dextrosa. Es importante tener mucho cuidado para que la concentración final de la dextrosa no sobrepase el 2,5%, por el riesgo de inducir diuresis osmótica y empeorar la deshidratación. El esquema para su uso se ha simplificado al máximo: 25 cc/k/h, hasta completar el volumen de líquidos perdidos. No se usa la solución 1:1 en la fase inicial en dos situaciones clínicas especificas: hiponatremia intensa y acidosis grave.

La fase inicial rápida finaliza cuando hay desaparición completa de los signos de deshidratación y diuresis abundante (2 micciones de orina clara). La utilización del esquema de rehidratación rápida ha demostrado su superioridad en relación a los esquemas "lentos". Hubo reducción de la mortalidad y disminución de complicaciones como: insuficiencia renal aguda, trombosis de la vena renal, hipocalcemia y síndrome postacidótico.

FASE DE *MANTENIMIENTO*

El objetivo de la fase de mantenimiento es la de reponer las pérdidas normales. Se consideran como pérdidas normales las que ocurren durante el funcionamiento habitual de nuestro organismo. Incluyen las pérdidas derivadas de los pulmones y de la piel (llamadas insensibles) y las pérdidas por la orina (10, 19). Las pérdidas normales de agua son directamente proporcionales a la actividad metabólica; hay varias reglas publicadas para estimar la actividad metabólica, algunas utilizan la superficie corporal, otras la edad y otras el peso. Casi en forma universal se ha adoptado la fórmula de Holliday-Segar la cual se basa en el peso del paciente. La fórmula es la siguiente (6):

Peso (kg)	cc/día	cc/h
De 0 a 10	100 cc / kg/día	4 cc/k/h
de 11 a 20	1000+(50/kg/día)	40+ (2 cc/kg/hora)
Más de 20	1500+(20/kg/día)	60+ 1cc/kg/hora)

Se calculan en promedio 50 cc/100 cal/día para pérdidas insensibles y 60 cc/cal/día para las pérdidas renales, obteniendo un valor promedio de 110 cc/100 cal/día. De este gran total sustraemos el agua producida por las reacciones metabólicas (agua endógena) que corresponde aproximadamente a 10 cc/100 ml/día.

Las necesidades de electrolitos fueron determinadas por balances metabólicos: en promedio las necesidades son 3 mmol/100 cal/día para el sodio y 2,5 mmol/100 cal/día para el potasio. En principio no hay necesidad de su-

plementar rutinariamente calcio, magnesio y fósforo a la gran mayoría de los pacientes. Se administran 8 gr/100 cal/día de dextrosa con el ánimo de reducir al mínimo el catabolismo de proteínas y grasas.

En situaciones especiales en que hay aumento de las pérdidas pulmonares (hiperpnea) o de la actividad metabólica por fiebre y/o sudoración visible, el porte de agua para el mantenimiento debe aumentar. Se adicionan 15 cc/100 ml/día para la hiperpnea y 20 cc/100 ml/día para la fiebre y sudoración; en estas circunstancias se aumentan los requerimientos de agua, mas no los de electrolitos.

El mantenimiento suele aportarse con un solución 60-30, la cual se obtiene mezclando 500 ml de dextrosa al 5 %, con 15 cc de cloruro de sodio y 7,5 c de cloruro de potasio; esta solución suple los requerimientos de agua y solutos requeridos para reponer las pérdidas normales (10, 12).

FASE DE REPOSICIÓN

Esta fase tiene como objetivo reponer las pérdidas "anormales", considerando pérdidas "anormales" las que ocurren en cantidad excesiva o por vías anormales. En los pacientes afectados por diarrea, las pérdidas anormales que se deben reponer son las secundarias a vómito y pérdidas fecales.

La determinación seriada del peso del paciente y la estimación meticulosa de las pérdidas por las heces, orina y emesis, nos ayudan a establecer la magnitud de las pérdidas, y a lograr reponer en forma racional las mismas. Como estimación inicial estándar usamos 50 cc/k/día, haciendo la prescripción inicial con esta cantidad, y se estiman las pérdidas ulteriores teniendo en cuenta el balance hídrico cada 6 horas, ajustando la determinación inicial. En algunos casos de diarrea colerética es frecuente observar pérdidas en valores de 100 a 200 cc/kilo/día (15, 16).

En aquellos centros hospitalarios donde se pueda estimar la cantidad de sodio, cloro y potasio que se está perdiendo por materia fecal (determinación de electrolitos en materia fecal), las pérdidas se reemplazan vol. a vol. cada 6 horas, con una solución que tenga una composición electrolítica similar a dichas pérdidas. En la práctica cotidiana las pérdidas por emesis se reemplazan volumen a volumen con SSN 500 cc más 5 cc de cloruro de potasio. Las pérdidas por heces se reemplazan volumen a volumen cada 4 a 6 horas, con solución de lactato de Ringer, SSN / SD5% 1:1 o la ya mencionada solución 60:30.

Con el fin de lograr una recuperación mas fisiológica en el paciente deshidratado que al inicio del tratamiento no pudo recibir los beneficios de la rehidratación oral, se suele usar un método combinado que consiste en dar tratamiento rápido y vigoroso por vía endovenosa durante unas 2 a 3 horas, al final de las cuales el paciente ya se encuentra en condiciones de tolerar la rehidratación vía enteral, ya sea a tolerancia o por una gastroclisis.

La cantidad de potasio para el mantenimiento es suficiente para cubrir las pérdidas urinarias y las pérdidas fecales que continúan ocurriendo en un episodio de diarrea aguda. Al iniciarse el tratamiento, el paciente tiene un déficit de potasio que debe ser reemplazado. Ese déficit es en promedio de 10 mmol kg, el cual se reemplaza en forma lenta y progresiva durante los dos a tres primeros días de iniciada la terapia. Sin embargo, si no hay ingestión suficiente por razones inherentes a su patología de base, se adiciona potasio al 4% o 6% en los líquidos parenterales de mantenimiento según las necesidades del paciente (11, 14).

En la mayoría de los lactantes, la acidosis metabólica tiende a corregirse de manera espontánea al proseguir el tratamiento parenteral con líquidos, y no es necesario añadir bicarbonato de sodio al programa terapéutico. Sin embargo, la acidosis metabólica puede no corregirse por sí sola en el lactante que ha experimentado choque y cursa con insuficiencia renal aguda. En esta minoría de casos, que cursan con una acidemia grave (ph menor de 7,2 y bicarbonato sérico menor de 8meq/l), que no corrige con la solución polielectrolítica, se podría agregar a la solución 15 a 30 meq/litro de bicarbonato de sodio. Es importante recalcar que el objetivo terapéutico es el de transformar la acidosis grave en una acidosis menos intensa, la cual

mejorará en la medida en que se restablezca la perfusión tisular.

A la luz de los conocimientos actuales la evidencia y experiencia tiende a favorecer el método de reposición rápida y generosa del fluido extracelular, facilitando la mejoría de la perfusión en órganos nobles como cerebro, corazón, riñones y tracto gastrointestinal. En términos clínicos, hay mejoría en el estado de consciencia, estabilización en las variables hemodinámicas, mejoría en la perfusión distal, en la actividad física y en el apetito. La evolución de los trastornos ácido-base e hidroelectrolíticos es también adecuada con esta aproximación terapéutica.

El método de hidratación parenteral rápida es efectivo para mejorar prioritariamente la contracción del espacio extracelular, por el contenido de sodio de la solución y la velocidad de infusión de la misma. Cuanto más hipotónica es la solución infundida, son menores y más lentas las posibilidades de corregir el espacio extracelular (15, 18, 20).

Las ventajas asociadas al uso de la hidratación endovenosa rápida son: lograr normo hidratación en un breve lapso permitiendo la rápida recuperación del paciente, iniciándose la alimentación en forma precoz, disminuyéndose de esta manera los costos de hospitalización, al acortar el tiempo de utilización de la vía endovenosa disminuyen notablemente los riesgos de infección y sobrehidratación, además el uso de soluciones estándares minimiza los errores en la administración (20).

Las contraindicaciones de la hidratación parenteral rápida son: Pacientes recién nacidos, natremias mayores de 160 meq/ litro o clínica sugestiva: irritabilidad, sed intensa y piel pastosa y pacientes con nefropatías, cardiopatías o síndrome ascítico edematoso.

Cuando se utiliza la hidratación parenteral rápida, varios grupos de trabajo reportan la presencia de poliuria y natriuresis en algunos pacientes, sin alterar la buena respuesta terapéutica de los pacientes sometidos a esta intervención. Esta observación podría explicarse por la expansión rápida y efectiva del volumen extracelular con sobredistensión auricular, liberándose gran cantidad de péptido atrial natriurético, el cual aumenta la eliminación de agua y sodio al aumentar la filtración glomerular con disminución de la liberación de ADH.

www.medilibros.com

REFERENCIAS

1. Hellerstein S. Fluid and electrolytes: physiology. Pediatr Rev 1993; 14(2): 70-79.
2. Holliday MA. Extracellular fluid and its proteins: Dehydration shock and recovery. Pediatr Nephrol 1999; 13(9): 989-995.
3. Hill LL. Body composition, normal electrolyte concentrations, and the maintenance of normal volume, tonicity and acid-base metabolism. Pediatr Clin North Am 1990; 37(2): 241-256.
4. Santosham M. Oral rehydration therapy: a global perspective. J Pediatric 1991; 118: S44-50.
5. AAP Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. Pediatrics 1996; 97: 424-430.
6. Holliday MA, Friedman AL. Extracellular fluid restoration in dehydration: a critique of rapid versus slow. Pediatric Nephrol 1999; 13: 292-230.
7. Adrougue HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000; 342: 1581-1589.
8. Finberg L .Dehydration in infancy and childhood. Pediatr Rev 2002; 23: 277-282.
9. Rosenstein BJ. Pediatric outpatient intravenous rehydration. Am J Emerg Med 1987; 5: 183-186.
10. Moineau G, Newman J. Rapid intravenous rehydration in the emergency department. Pediatr Emerg Care J 1990; 6: 186-188.
11. Kallen RJ. The management of diarrheal dehydration in infants using parenteral fluids. Pediatr Clin North Am 1990; 37: 265-286.
12. Armon K. Acute gastroenteritis. Evidence based pediatrics and chid health BMJ 2000: 273-86.
13. Rahman O, Bennish ML. Rapid intravenous rehydration by means of a single polyelectrolyte solution with or without dextrose. J Pediatr 1988; 113: 654-660.
14. Reid SR, Bonadio WA. Outpatient rapid intravenous rehydration to correct dehydration and resolve vomiting in children with acute gastroenteritis. Ann Emerg Med 1996; 28:318-323.
15. Fonseca B. Enteral vs. Intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 483-490.
16. Assadi F, Copelovitch L. Simplified treatment strategies to fluid therapy in diarrhea. Pediatr Nephrol 2003; 18: 1152-1156.
17. Roberts K. Líquidos y electrolitos: hidratación parenteral. Pediatr Rev 2001; 23(2): 45-51.
18. Pizarro D. Tratamiento parenteral de la deshidratación en niños con diarrea. Bol Med Hosp Infant Mex 1986; 43: 515-21.
19. Posada G, Pizarro D. Rehidratación por vía endovenosa rápida con una solución similar a la recomendada por la OMS para la rehidratación oral. Bol Med Hosp Infant Mex 1986; 43: 463-9.
20. Sperotto G. Rehidratación endovenosa rápida en diarrea aguda. Bol Med Hosp Infant Mex 1992; 49: 506-13.

HIDRATACIÓN ENDOVENOSA: MÉTODO LENTO

12

Jaime Fernández Sarmiento, MD

Durante décadas, los clínicos han tratado de establecer cuál es el mejor método para reponer las pérdidas en caso de deshidratación (2, 4, 5). Hoy es claro y no tenemos dudas de que la terapia de hidratación oral sigue siendo la forma ideal para reponer las pérdidas agudas en caso de deshidratación especialmente en niños con diarrea. Sin embargo, hay situaciones en las que es imposible utilizar la vía oral o se fracasa en esta estrategia y por lo tanto nos vemos en la necesidad de utilizar otras rutas para reponer el déficit del líquido intra y extracelular. Estas alternativas en la actualidad son la vía enteral a través de sonda orogástrica y por vía parenteral (1, 3). Afortunadamente, ésta es la excepción y no la regla.

Frente a estas situaciones, tradicionalmente se han descrito dos estrategias que buscan reponer las pérdidas por vía parenteral: El esquema rápido, que se profundiza en el capítulo 11 y el esquema lento, también llamado "terapia de reemplazo de déficit" (1, 12, 20).

En el presente capítulo revisaremos de manera práctica esta estrategia, partiendo de una breve reseña histórica, pasando por las bases fisiológicas que permiten su aplicación, hasta reconocer a fondo los diferentes pasos de esta estrategia y sus aplicaciones clínicas.

RESEÑA HISTÓRICA: LA EVOLUCIÓN DE LAS ESTRATEGIAS DE HIDRATACIÓN

Las primeras descripciones del uso de estrategias de hidratación endovenosa se remontan al siglo XIX. En 1832 Latta realizó infusiones de soluciones de carbonato de sodio en pacientes adultos moribundos por cólera, basado en descripciones previas de O´Shaughnessy. Latta encontró que cinco de quince pacientes moribundos se salvaron y basado en sus observaciones sugería utilizar volúmenes tan altos como de 5 litros en una hora que debían repetirse según fuera necesario (1, 3, 16).

Estas investigaciones dieron pie a que Wall en 1893 infundiera por vía endovenosa una mezcla de "sal y carbonado de sodio" la cual contenía: Sodio (Na) 106 mq/lit y cloro (Cl) 68 mq/lit entregando también grandes volúmenes en corto tiempo (*un litro en 12 minutos a temperatura del cuerpo*) (3).

Derivado de estas descripciones, Rogers en 1911 propuso un esquema rígido de hidratación en adultos: 600 ml de sal hipertónica seguida de 600 ml de sal bicarbonatada y 600 de sal con dextrosa, todo para pasar en 6 horas. Con este esquema, se logró disminuir la mortalidad por deshidratación, especialmente en pacientes con cólera hasta un 20%. Algunos años después, Sellards propuso usar solución salina isotónica, con bolos de 1 lit cada 2–4 horas hasta que los signos de deshidratación desaparecieran. Este esquema fue adoptado por la Armada de los EEUU para tratar las epidemias de cólera de sus militantes en el oeste asiático en 1940 (6, 7).

En 1968 aparecen las sales de hidratación oral (SRO) con resultados poco satisfactorios inicialmente porque no se conocía que la relación de Na y glucosa debía conservarse para optimizar la absorción de líquido. Esto le dio un vuelco completo a las estrategias de hidratación hasta ese momento planteadas, lográndose reducir la mortalidad de forma dramática (21, 24, 25).

Simultáneamente se hacían investigaciones en pediatría. En 1928 Blackfan y Maxcy reportaron la inyección intraperitoneal de salina isotónica en nueve lactantes con diarrea,

y todos se salvaron. Las bases fisiológicas del proceso estaban en proceso de aclaración. Estas bases fueron magistralmente resumidas y analizadas por Marriot en su libro de fisiopatología de la diarrea publicado en 1920: "En la anhydremia o deshidratación ocurre disminución del flujo sanguíneo regional que junto al incremento en la viscosidad del plasma causan acidosis con compromiso de la función renal e intestinal".

Algunos años más tarde, Darrow describe la importancia de reponer no solamente líquidos en los niños deshidratados por diarrea, sino también electrolitos principalmente el potasio. Este autor describió que la hipokalemia era un factor asociado importante a la morbimortalidad de los niños con diarrea. Encontró que agregando potasio disminuía la mortalidad de manera significativa, y describió las pérdidas aproximadas de Na, K y Cl en niños con deshidratación por diarrea. Utilizó el término "terapia de déficit" para hacer referencia a la reposición de líquidos y electrolitos en caso de deshidratación. En otras palabras, describió originalmente la terapia de hidratación endovenosa lenta (3).

En 1935 Darrow junto a Earlier y Yannet mostraron los efectos del déficit de sodio en estados de deshidratación y su relación con la hipotonicidad del líquido extracelular (LEC) y la muerte celular. En esta época se empezó a medir el sodio sérico y estos autores describieron la hiponatremia e hipernatremia como complicación frecuente de los pacientes con diarrea. Se encontró, que uno de los factores que más contribuía a la primera era el uso de soluciones con baja concentración de sodio por lo que basado en la "terapia de déficit" se aumentó el aporte de sodio en las mezclas, para reponer no solamente las pérdidas sino también proporcionar el sodio basal. Como causa de hipernatremia se asoció el uso de sales de hidratación oral con una alta proporción de azúcar y sodio. Es en esta época, donde se describen las primeras complicaciones de la corrección aguda del exceso de sodio (vgr convulsiones, daño cerebral) por lo que Darrow empezó a recomendar la corrección de la deshidratación asociada a hipernatremia en no menos de 2 ó 3 días (51).

En 1957 Malcolm Holliday y William Segar propusieron una fórmula para suplir las necesidades de mantenimiento en pediatría, basado en el análisis de peso, talla y gasto calórico de cada grupo etáreo, que se ha mantenido en el tiempo y ha sido universalmente aceptada como la mejor estrategia para reponer las pérdidas sensibles e insensibles en pediatría (9).

En 1973, Hirschhorn describió el uso a demanda de las sales de hidratación oral en niños deshidratados por cólera encontrando que en el 90% de ellos se recuperaban sin necesidad de terapia endovenosa. Se estableció entonces que la concentración ideal para las sales de hidratación oral era de 90 mq/lit para reponer las pérdidas producidas por diarrea especialmente el cólera que es donde más sodio podría llegar a perderse en heces (26, 28, 29).

FISIOLOGÍA DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES

El entendimiento de la distribución del agua corporal total (ACT) en los diferentes compartimientos del organismo es fundamental para entender las estrategias de hidratación parenteral.

Todo ser humano está constituido por elementos sólidos y líquidos que constituyen el peso corporal total de un individuo. El líquido del organismo, conocido como ACT se distribuye en dos grandes compartimientos: el espacio intracelular (EIC) y el espacio extracelular (EEC) (2).

La cantidad de ACT que contribuye al peso de un niño varía con la edad (tabla 1). Como puede observarse, a menor edad se tiene mayor cantidad de peso en forma de ACT, la cual va disminuyendo de forma progresiva hasta alcanzar el equilibrio hídrico de los compartimientos corporales, aproximadamente a la edad de 3 años (2, 3, 8, 10, 11).

Este equilibrio se alcanza por la pérdida de agua del EEC mientras el EIC permanece casi constante a lo largo de la vida.

Aunque el EEC es el que se modifica, a su vez sufre variaciones de acuerdo al segmento que se comprometa. Es decir, está formado a su vez por diferentes comportamientos ubica-

dos en diferentes partes del organismo y con funciones independientes.

Tabla 1. Variación del agua corporal total y su distribución con la edad. (3).

Edad	ACT (% Peso)	LEC (% Peso)	LIC(%Peso)
RNPT	75 - 80	50	35
RNAT	70 - 75	25	40-45
Lactante	60-70	0-25	40-45
Preescolar	60-65	20-25	40
Escolar	55-60	20	40
Adolescente	55-60	20	40

De forma general se ha clasificado el EEC en tres grandes compartimientos: líquido plasmático (6%), líquido intersticial (14%) y líquido transcelular (2,5%)

INTERCAMBIO DE AGUA ENTRE LOS EEC Y EL EIC

La regulación normal del volumen del EIC (que es vital para el funcionamiento normal de la célula) se consigue gracias al efecto de la osmolalidad de plasma a través de cambios en el balance **hídrico.** Por el contrario, el mantenimiento del volumen plasmático (que es esencial para la perfusión tisular adecuada) se relaciona íntimamente con la regulación del equilibrio de **sodio.** Por lo tanto sodio y agua están estrechamente ligados en la conservación del equilibrio de los líquidos corporales 4, 5.

Pero a pesar de esto, esta relación genera consecuencias bastante importantes que regulan el paso de agua a través de estos dos grandes compartimientos. Las fuerzas osmóticas son las principales determinantes de la distribución de agua en el organismo. El agua puede atravesar libremente casi todas las membranas celulares; como consecuencia, los líquidos corporales se encuentran en equilibrio osmótico, pues las osmolalidades de los líquidos extra e intracelular son las mismas (5).

Es aquí donde debemos entender los conceptos de presión osmótica y presión hidrostática. Para facilitar al lector lo explicaremos de una manera gráfica.

Consideremos que un recipiente (figura 1) que está lleno de agua destilada es separado por una membrana permeable al agua pero no a solutos en dos compartimientos. Las moléculas de agua mostrarán cierto grado de movimiento y podrán difundir a través de la membrana libremente (4).

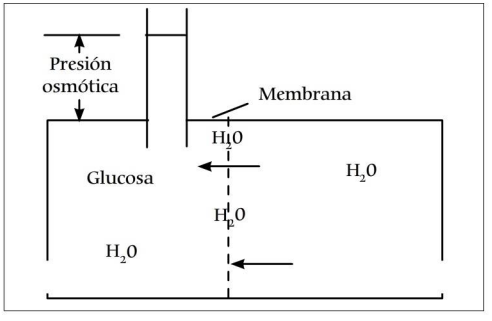


Figura 1. Efecto de la adición de un soluto impermeable como la glucosa al líquido de uno de los dos lados de la membrana. Como el agua se desplaza hacia el compartimiento de la glucosa, se genera una presión hidráulica (medida como la altura de la columna de agua encima del compartimiento de la glucosa) que en situación de equilibrio será igual a la presión osmótica de la solución (4).

www.medilibros.com

Sin embargo, si añadimos un soluto a un compartimiento, las fuerzas intermoleculares de cohesión reducen el movimiento al azar de las moléculas de agua. Dado que el agua se desplaza de una zona de alta actividad a una de menor actividad fluirá hacia el compartimiento que contiene glucosa.

Este movimiento del agua, denominado **osmosis,** debería continuar de forma indefinida, pues la actividad y movimiento del agua siempre va a ser menor en el compartimiento que contiene la glucosa. Sin embargo, estos compartimientos son rígidos, por lo tanto al aumentar el volumen por el desplazamiento del agua producirá un aumento de la presión que genera el agua sobre las paredes del compartimiento (**presión hidrostática**), lo que va a elevar la presión de la columna de líquido sobre el compartimiento (3, 4).

Esta presión hidrostática tiende a llevar el agua de la zona de mayor presión a la de menor presión. Es decir, de la zona libre de glucosa al compartimiento con glucosa. La presión que se opone al movimiento del agua en

el compartimiento con la glucosa se denomina **presión osmótica** de la solución.

La presión osmótica generada en un compartimiento es proporcional al *número de partículas* por unidad de volumen de disolvente y no depende del tipo, valencia o peso de las partículas. Pero como se puede deducir, para que un soluto genere una presión osmótica NO debe atravesar libremente las membranas. Son éstos los denominados *osmoles efectivos* (como la glucosa en el ejemplo). Es decir que los osmoles efectivos son todas aquellas moléculas que no atraviesan libremente la membrana y que por ende son responsables de la presión osmótica de la solución y determinantes de la cantidad de agua de la misma. Los principales osmoles efectivos en el ser humano son el sodio y la glucosa en el espacio extracelular y actúan reteniendo agua en este espacio. Por el contrario, las sales de potasio representan casi la totalidad de los osmoles intracelulares y actúan reteniendo agua dentro de las células (3, 4).

Ahora consideremos si a un recipiente similar al de la figura 1 se le añade un soluto liposoluble que atraviese fácilmente las membranas como la urea (figura 2). La urea añadida aumentaría el gradiente de concentración en el compartimiento que la contenga, pero como atraviesa fácilmente la membrana, alcanzaría rápidamente un estado de equilibrio. Este estado se caracterizaría por concentraciones equivalentes de urea en cada compartimiento, y no por el movimiento de agua hacia el compartimiento con urea. Por lo tanto, no se generaría una presión que se opusiera a la hidrostática, o sea una presión osmótica. Este tipo de partículas se conocen como *osmoles inefectivos*.

Aunque la membrana celular podría en ciertas condiciones ser permeable al sodio y al potasio, estos iones son capaces de actuar como osmoles efectivos porque se encuentran restringidos a sus respectivos compartimientos por la bomba Na-K ATPasa de las membranas celulares.

INTERCAMBIO DE AGUA ENTRE EL PLASMA Y EL LIQUIDO INTERSTICIAL

En situaciones normales, el aporte de nutrientes a la célula y el hecho de retirar los productos de desecho del metabolismo ocurre en los capilares y en las venas poscapilares. Esto ocurre a través de una difusión de solutos y gases (principalmente O_2 y CO_2) entre el plasma y el líquido intersticial (2, 3).

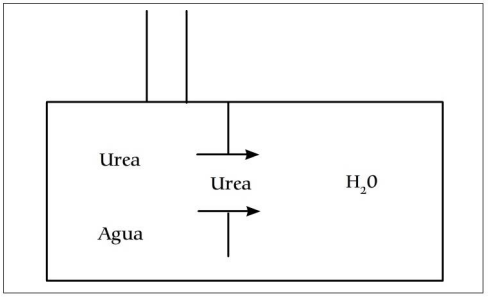


Figura 2. Efecto de la adición de un soluto permeable como la urea al líquido a uno de los lados de la membrana. En este caso se alcanza el equilibrio por desplazamiento de la urea a través de la membrana más que por la llegada de agua al compartimiento de la urea. Como consecuencia no se genera presión osmótica.

En este compartimiento el sodio y la glucosa no se comportan como osmoles efectivos porque ellos atraviesan libremente los capilares. Entonces, las fuerzas osmóticas que contribuyen a la distribución del agua a través de la pared del capilar están determinadas por otras sustancias. Las sustancias más importantes que contribuyen a la distribución del agua en el capilar son las proteínas plasmáticas, porque atraviesan de forma limitada la membrana del capilar. Por lo tanto se comportan como osmoles efectivos (36).

La presión osmótica generada por las proteínas plasmáticas se denomina presión osmótica coloide o presión oncótica del plasma.

Entonces existen varios factores que en últimas van a determinar el movimiento de líquido entre el plasma y el espacio intersticial en el capilar, los cuales pueden expresarse a través de la Ley de Starling (3) (figura 3):

Filtración neta = LpS (gradiente presión hidrostática - gradiente presión oncótica)
= LpS (Ph cap - Ph int) - (P onc cap – P onc int)

Lp es la unidad de permeabilidad de la pared capilar
S es la superficie disponible para el movimiento de los líquidos

Ph cap y Ph int es la presión hidrostática capilar e intersticial respectivamente
P onc cap y P onc int es la presión oncótica capilar e intersticial respectivamente.

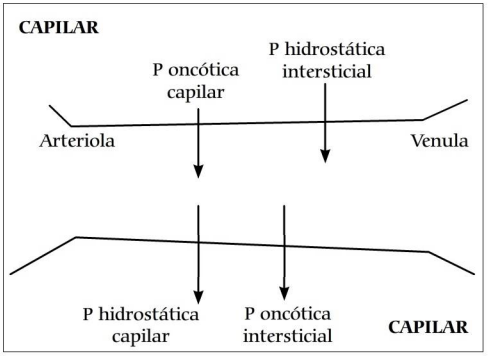


Figura 3. Representación esquemática de los factores que controlan el desplazamiento del líquido a través de la pared capilar entre el plasma y el líquido intersticial.

Como se ha descrito, existen diferentes factores que determinan el movimiento del agua entre los diversos compartimientos corporales (33-35).

Estos factores son importantes tenerlos en cuenta cuando se decide iniciar una terapia de hidratación parenteral.

Igualmente se omiten conceptos fisiológicos importantes a tener en cuenta como son las diferentes hormonas y elementos que regulan el agua corporal total los cuales son revisados en el capítulo 9 (mecanismos reguladores del agua corporal).

Deshidratación

La deshidratación (DHT) se considera como una pérdida exagerada de líquido sin una reposición suficiente que lleva a un balance negativo de agua al organismo. La principal causa es la diarrea aguda en pediatría (27, 28, 30, 44).

En el niño con diarrea existen pérdidas aumentadas de líquidos y con mucha frecuencia disminución del apetito, de la ingesta de agua y por lo tanto un balance negativo de fluidos lo que lleva a deshidratación.

En las etapas tempranas de la deshidratación el primer síntoma suele ser la sed, un mecanismo activado en el sistema nervioso central a nivel hipotalámico. Lastimosamente este mecanismo no es efectivo en lactantes por su imposibilidad obvia de expresar que sienten sed. Por lo tanto es más frecuente observar más profundos grados de deshidratación en este grupo etáreo. Luego de la sed, a medida que la deshidratación progresa suele acompañarse de irritabilidad, (por hipovolemia relativa que lleva a disminución de la presión de perfusión cerebral), disminución de la turgencia de la piel (por redistribución del flujo sanguíneo hacia órganos vitales), enoftalmos (por colapso del sistema de capacitancia venosa infraocular) y fontanela deprimida (en lactantes por redistribución hídrica) (36, 38, 40).

En los grados más severos de deshidratación, estas manifestaciones son más evidentes y/o se asocian a: Disminución del gasto urinario (por disminución de la presión de perfusión renal), aumento del llenado capilar que se hace mayor de 2 segundos (por aumento de la resistencia vascular periférica que disminuye flujo sanguíneo de la periferia), alteración de la conciencia más profunda hasta evolucionar hacia el choque compensado (bajo gasto con presión arterial normal) o choque descompensado (signos anteriores pero asociado a hipotensión) (19). (Tabla 2).

Los signos y síntomas que reflejan la pérdida de líquidos se han agrupado en escalas que nos sirven para medir la severidad de la deshidratación y categorizar la profundidad de nuestras intervenciones. Las más utilizadas y mencionadas son las recomendadas por la organización mundial de la salud (OMS) y por la Academia Americana de Pediatría (AAP) (27, 28, 30, 31). Cada una tiene aspectos positivos importantes al igual que debilidades significativas. La clasificación sugerida por la OMS clasifica la DHT en: Sin deshidratación, algún grado de deshidratación y deshidratación severa. Muchos han criticado esta clasificación afirmando que es poco específica, con variaciones muy amplias entre los dos primeros grupos.

A su vez, la AAP sugiere clasificarla como: DHT Grado I, grado II o grado III si hay una pérdida de alrededor de 5, 10, ó 15% para pacientes menores de 10 Kg ó 3, 6 ó 9% para ni-

www.medilibros.com

ños mayores de 10 kg por su menor cantidad proporcional de agua corporal total. Esta clasificación es universalmente aceptada y por tener implicaciones prácticas dentro de la estrategia de hidratación lenta es la que se ha adoptado para aplicar con este esquema (27, 28). (Tabla 3).

Tabla 2. Signos clínicos y su explicación fisiopatológica.

Signo	Causa
Sed	Estímulo centro a nivel hipotalámico
Irritabilidad	Disminución de la presión de perfusión cerebral
Pérdida de la turgencia de la piel	Redistribución del flujo sanguíneo a órganos vitales
Enoftalmos	Colapso del sistema de capacitancia venosa infla-ocular
Fontanela deprimida	Redistribución hídrica
Disminución del gasto urinario	Disminución de la presión de perfusión renal y por lo tanto de la filtración glomerular
Llenado capilar mayor de 2 segundos	Aumento de la resistencia vascular periférica

Tabla 3. Clasificación de la DHT sugerida por la Academia Americana de Pediatría.

Peso	Grado I	Grado II	Grado III
Menor 10 kg	5% (50 cc/kg)	10% (100 cc/kg)	15% (150 cc/kg)
Mayor 10 kg	3% (30 cc/kg)	6% (60 cc/kg)	9% (90 cc/kg)

Aunque existen diferentes signos clínicos que sugieren la presencia de deshidratación hay trabajos que han demostrado que el estado de conciencia, el pliegue cutáneo y la oliguria son los más confiables. El llenado capilar, características de los pulsos y la presión arterial serían útiles para diferenciar entre DHT GIII y choque hipovolémico. En la tabla 4 se describen los principales signos utilizados para clasificar la DHT.

ESQUEMA DE HIDRATACIÓN PARENTERAL

Definitivamente no existe ninguna duda de que el método de elección para hidratar un paciente pediátrico es usar la vía oral a través de la administración de sales de hidratación (20, 25, 32). La repercusión que esta intervención ha tenido sobre la morbimortalidad global que genera la diarrea y la deshidratación es incuestionable. Hoy sabemos que sólo se tiene un fracaso por cada 25 intentos de hidratar por vía oral y que el NNT (número necesario a tratar) para la presencia de íleo cuando se hidrata por vía oral es de 30. En el capítulo de hidratación oral se revisará a fondo esta estrategia (20).

Tabla 4. Parámetros clínicos para clasificar la DHT.

Parámetro	Grado		
	I	II	III
Estado de conciencia	Alerta	Irritable	Comatoso
Ojos	Normales	Hundidos	Muy hundidos
Mucosas	Húmeda	Seca	Muy seca
Sed	Bebé normal	Ávido	Mal o incapaz
Respiración	Normal	Profunda	Rápida
Piel	Normal	Fría	Moteada
Pliegue	Ausente	Lento	> 2 seg
Fontanela anterior	Normal	Hundida	Muy hundida
Gasto urinario	Normal	Oliguria	Anuria

www.mediteros.com

Sin embargo, hay situaciones clínicas en las que es imposible utilizar la vía oral o en algunos niños definitivamente esta estrategia fracasa y no alcanza su objetivo que es restaurar adecuadamente el estado de volemia.

Las indicaciones que hoy se consideran para el inicio de hidratación parenteral son (1, 22-24):

1. ***Niños menores de 3 meses ó 4,5 kg:*** Definitivamente en este grupo etáreo el alcanzar de forma adecuada una hidratación es bastante complicado, máxime si consideramos que su aceptación de la VO no es la mejor y que con mucha frecuencia llegan con grados profundos de DHT.
2. ***Intolerancia a la vía oral:*** Aquellos niños que han presentado más de 3 vómitos en 1 hora o quienes vomitan el suero oral de forma repetitiva debe considerarse iniciar la hidratación parenteral. Los niños que vomitan 1 o 2 veces el suero, puede esperarse 15 minutos e intentar reiniciar el suero oral lenta

y pausadamente. En este grupo también se incluirían los pacientes que cursan con una obstrucción anatómica o funcional del tracto digestivo en quienes definitivamente va a ser imposible hidratar por vía oral. Una alternativa utilizada por años en pacientes en quienes ha fracasado las estrategias de hidratación oral es intentar hidratarlos utilizando sonda nasogástrica. El gran problema es que el solo paso de la sonda puede inducir potente emesis. Sin embargo, cuando no es posible tener un acceso venoso permeable o no se quiere usar la vía parenteral la hidratación usando sonda nasogástrica se convierte en una buena alternativa.

3. ***Choque hipovolémico:*** Los niños cuya pérdida de líquidos los ha llevado a un nivel tan crítico como un estado de choque deben ser hidratados de una forma segura y efectiva que permita rápidamente recuperar la volemia y por ende la presión de perfusión sobre los órganos más fácilmente lesionables: cerebro, corazón y glándulas suprarrenales.
4. ***Alto gasto fecal:*** En algunos pacientes, especialmente aquellos que cursan con enfermedad diarreica aguda con características secretoras, es muy difícil intentar hidratarlos por VO dado que las pérdidas superan con mucha frecuencia el aporte.
5. ***Trastorno severo del estado de conciencia:*** Cuando la DHT ha avanzado a niveles importantes, o se tiene una condición subyacente que altere el sensorio, no es posible asegurar que la cantidad estimada de líquido sea recibida de forma adecuada por el paciente. Igualmente, durante el proceso de hidratación puede presentarse cualquier evento o fenómeno aspirativo.

Cuando el paciente cumple cualquiera de las anteriores indicaciones debe utilizarse un esquema de hidratación parenteral ya sea lento o rápido.

El esquema de hidratación lento es una estrategia de hidratación parenteral de origen americano y que busca reponer las pérdidas excesivas en un tiempo aproximado de 24 horas (24, 48, 49).

Es una forma de hidratar más fisiológica porque habitualmente las DHT más profundas ocurren de forma lenta y progresiva, además que es útil para todos los tipos de DHT (isonatrémica, hiponatrémica e hipernatrémica) teniendo en cuenta algunas pequeñas modificaciones en caso de cursar con aumento de la tonicidad (13-15, 17).

Este esquema tradicionalmente ha sido dividido en tres fases (tabla 5):

1. Fase I: Su objetivo fundamental es restituir volemia.
2. Fase II: Busca corregir las pérdidas según el grado de DHT y además asegurar el aporte basal.
3. Fase III: Repone las pérdidas que se tengan volumen a volumen durante el proceso de hidratación.

Tabla 5. Esquema de hidratación lento (1).

Fase de hidratación	Objetivo	Tiempo	Intervención
Fase I	Restituir volemia	10 a 60 minutos	Bolo de cristaloide Cantidad: 20 cc/kg Número: 1-3
Fase II	Reponer líquidos basales y pérdidas	23 horas	Líquidos basales por la fórmula de Holliday-Segar más las pérdidas de acuerdo al grado de DHT
Fase III	Restaurar las pérdidas que se tengan durante el proceso de hidratación	Durante todo el tiempo de la hidratación	Reponer pérdidas c/6-8h con líquidos isotónicos ó con sales de hidratación oral

Evaluaremos y analizaremos cada fase de forma independiente:

Fase I

Cómo se mencionaba su objetivo es restituir volemia. Frecuentemente las pérdidas de líquido producen una disminución del volumen circulante efectivo en diferentes grados, con el consecuente descenso de la presión de perfusión, disminución de aporte de oxígeno a los tejidos, inicio de metabolismo anaerobio que induce aumento en la producción de ácido láctico, acidosis metabólica de anión gap normal y diferencia de iones fuertes aparentes (DIFa) normal.

www.medilibros.com

Por lo tanto es en esta fase donde se busca a través de la utilización de infusión de líquidos en corto tiempo (llamada "bolos de líquidos") a un volumen de 20 cc/kg restituir el volumen circulante efectivo para evitar o corregir las consecuencias anteriormente descritas.

Tradicionalmente se ha sugerido colocar entre uno y tres bolos de un cristaloide (Solución salina normal o lactato de Ringer) el cual debe pasarse de acuerdo al estado hemodinámico del paciente, es decir, en los casos más severos entre 5 y 10 minutos y en los niños menos comprometidos hasta en 60 minutos.

Decidir si el paciente requiere 1 ó 3 bolos de líquidos es una conducta que el clínico debe tomar de forma dinámica. La principal forma de saber que se está optimizando presión de perfusión de órganos vitales, es evaluar el gasto urinario. Cuando el paciente reinicia diuresis o se incrementa respecto a medidas previas es probable que se ha recuperado satisfactoriamente la volemia mínima, sin esto significar que se ha resuelto la deshidratación. De hecho, no es un objetivo en esta fase pretender llevar el estado de hidratación a un nivel normal. La evaluación del llenado capilar, características de los pulsos y estado de conciencia son otras variables clínicas que nos permiten determinar que se está recuperando de manera progresiva la presión de perfusión (3).

Igualmente se sugiere no administrar más de 3 bolos de líquidos en esta fase. Las razones parecerían obvias. Si consideramos que la volemia de un lactante es cerca de 70 a 80 cc/kg, y en esta fase un paciente de esta edad requiere más de 3 bolos para recuperar su volemia (es decir más de 60 cc/kg) es posible que el líquido que se esté administrando no se esté quedando en el espacio intravascular, sino extravasándose al líquido intersticial y esté contribuyendo a la formación de un tercer espacio o se deba a pérdidas exageradas por otra vía lo que explica la falta de recuperación (sangrado) (32).

De la misma manera debe considerarse que el suministrar una cantidad de bolos rápidamente y superior a la que el paciente necesita, puede facilitar la distensión abrupta del sistema de capacitancia venosa, con la consecuente dilatación aguda de la aurícula derecha, estimulación de los receptores A y B de presión auriculares, liberación de péptido natiurético auricular (principalmente su segmento atrial más que el cerebral) que va a producir disminución de la resistencia vascular periférica, vasodilatación, poliuria y natiuresis con lo que el paciente pierde por orina gran cantidad del líquido con el que estamos tratando de optimizar la volemia (7, 37, 39, 45).

Fase II

Esta fase probablemente sea el eje fundamental en el cuál nos vamos a basar para completar nuestro objetivo. Lo que se pretende es suministrar tanto los líquidos basales (correspondiente a la suma de las pérdidas sensibles con las insensibles) junto con lo calculado de acuerdo al grado de deshidratación.

Líquidos de mantenimiento: Los líquidos para suplir las necesidades basales se pueden calcular de diferentes maneras: según peso, superficie corporal y gasto calórico (9, 10).

Definitivamente no se recomienda el uso exclusivo del peso corporal para calcular las pérdidas porque suele ser erróneo en los mayores de 10 Kg y de la misma manera puede dar pie a suministrar más líquidos de los que el paciente necesita realmente para recuperar su volemia y por lo tanto la presión de perfusión.

Al utilizar la superficie corporal tenemos el riesgo de minimizar el aporte especialmente en los pacientes menores de 10 Kg por lo que no se recomienda en este grupo de niños. Igualmente, la forma ideal de calcular la superficie corporal es usando la talla, y lastimosamente no siempre se dispone de esta medida lo que hace que se tengan que usar otras fórmulas basadas en el peso que definitivamente no son del todo confiables. Por lo tanto es más dispendioso y se dificulta tener una medida confiable.

El cálculo por gasto calórico es la forma hoy por hoy aceptada universalmente para la administración de los líquidos de mantenimiento. Tiene la ventaja de combinar el peso, la talla y las necesidades y consumo calórico de cada individuo supliendo por lo tanto lo que cada niño necesita según su grupo etáreo.

www.medilibros.com

Desde que fue propuesta por los Drs. Malcom Holliday y William Segar recibió gran aceptación y fue adoptada por muchos especialistas (9, 10) (tabla 6), atravesando la barrera del tiempo desde 1957. Todavía, publicaciones recientes siguen apoyándolo como la fórmula ideal por varias razones:

- Es constante y útil desde el 1er mes de vida hasta la edad adulta.
- Utiliza cálculos diseñados en peso, talla y gasto calórico luego de un análisis computarizado que se resumió con la fórmula actualmente existente.
- Suple las necesidades del paciente en términos de pérdidas sensibles e insensibles.

Tabla 6. Fórmula de Holliday-Segar para el cálculo de los líquidos basales.

Peso	Líquidos a administrar	Método rápido
Menor 10 kg	100 cc/ kg	4 cc/kg/hora
Entre 10-20 kg	1000 cc (+) 50 cc/kg entre 10-20	40 cc/ hora (+) 2 cc/kg entre 10-20
Mayor de 20 kg	1500 cc (+) 20 cc/kg mayor de 20 kg	60 cc / hora (+) 1 cc/kg por encima de 20

Líquidos de acuerdo al grado de deshidratación: En esta Fase se le suman las pérdidas según el grado de deshidratación como se sugiere en la tabla 5. Este cálculo es muy aproximado porque tiene en cuenta que las pérdidas de agua son diferentes en los pacientes por encima y por debajo de 10 kg dada la distribución diferente del líquido extracelular y la cantidad de grasa que tiene cada niño.

Finalmente los líquidos a suministrar serían: Líquidos de mantenimiento (+) los líquidos por grado de deshidratación (-) el bolo inicial.

El total de líquidos calculados se debe administrar de una forma ordenada. Esto quiere decir que se suministran la primera ½ en 8 horas y el restante en 16 horas. El objetivo de esta estrategia de administración de los líquidos fundamentalmente es que en la fase inicial de reposición se asegure la volemia y se pueda de forma fisiológica en las siguientes horas terminar de hidratar al paciente (41, 42).

Se sugiere igualmente utilizar durante las primeras 8 horas una solución que contenga 80 mq/lit de sodio (es decir 20 cc de cloruro de sodio por cada 500 cc de DAD 5% (+) 5 cc de cloruro de potasio) para reponer no sólo la pérdida de líquidos sino también la pérdida de este catión que muy seguramente ha ocurrido (18). Esto porque si recordamos, la mayoría de las deshidrataciones son isonatrémicas (en cuyo caso el riñón elimina el exceso de sodio) o hiponatrémicas. Cuando la DHT es hipernatrémica debe hacerse una cálculo diferente tanto de la reposición hídrica, como del tiempo y el tipo de mezcla a utilizar (42, 43). Más adelante se hablará en detalle de la corrección de los trastornos del sodio asociados o no a hipovolemia.

En las siguientes 16 horas se utiliza una mezcla que contenga 60 mq/lit de sodio (es decir DAD 5% con cloruro de sodio 15 cc y cloruro de potasio 5 cc) para continuar reponiendo la pérdida hídrica y a la vez administrar las necesidades basales de este electrolitos (8, 13, 14, 50, 51).

Como es evidente, esta fase lleva entre 23 y 24 horas. Tiempo suficiente para reponer las pérdidas y los líquidos de mantenimiento. Una cantidad de tiempo mucho más fisiológica que permite reponer lentamente las pérdidas que se han tenido para realizar de forma simultánea la fase III.

www.edlibros.com

Fase III

En esta fase final lo que se busca es reponer las pérdidas que no se habían tenido en cuenta en el cálculo inicial para que no se profundice aún más la deshidratación y que la reposición de líquidos no sea insuficiente.

Es una fase dinámica que se realiza de manera simultánea a la fase II. Se alcanza realizando balance de líquidos cada 4-6 u 8 horas de acuerdo a las necesidades de cada niño y a la severidad de la DHT, reponiendo las pérdidas por tracto digestivo superior o inferior adicionales. En caso de que sea por vómito o pérdida de jugo gástrico se sugiere reponer en "y" con solución salina que aporta más cantidad de cloro y cuando la pérdida es por diarrea debería reponerse con lactato de Ringer que tam-

bién aporta una pequeña cantidad de potasio que es convertido a bicarbonato a nivel hepático (46, 47).

Sin embargo, otra forma aceptada de reponer estas pérdidas y bastante fisiológica es tratar de suministrarlas utilizando sales de hidratación oral. Ésta se ofrece al paciente según las pérdidas, tratando que sean volumen a volumen en un tiempo prudencial y con todas las consideraciones necesarias para que sean bien toleradas. Además de reponer el volumen perdido, se valora la aceptación y se podrá reiniciar la alimentación lo más pronto posible.

Como se ha expuesto, el esquema de hidratación lento tiene ventajas y desventajas. Dentro de las primeras se pueden incluir:

- Es una estrategia bastante fisiológica
- No abusa de cargas grandes de líquidos
- Es un método dinámico.

Las principales desventajas serían:

- Requiere un adecuado conocimiento
- Puede demorarse un poco más de tiempo en reiniciar la vía oral. Esto es relativo porque, como se describió en la fase III, puede reiniciarse rápidamente con las sales de hidratación oral.

A manera de resumen, la estrategia de hidratación lenta es una forma ordenada, fisiológica y práctica de hidratar a un niño por vía parenteral cuando esté indicado. Exige un adecuado conocimiento del clínico de los principios fisiológicos de los compartimientos corporales así como de los factores que regulan el agua corporal total. Utilizada de buena forma, ayuda de manera efectiva a resolver una de las principales alteraciones del agua que se presentan en la edad pediátrica.

REFERENCIAS

1. Holliday M, Friedman A, y cols. Extracellular fluid restoration dehydration: a critique of rapid versus slow. Pediatr Nephrol 1999; 13: 292-297.
2. Edelman IS, Leibman J. Anatomy of body water and electrolytes. Am J Med 1959; 27: 256-277.
3. Finberg Laurence. Water and Electrolytes in Pediatrics. 2 ed University of New York. W.B. Saunders Company. 1996.
4. Rose y Post. Trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido base. Ed Harvard Medical School. 5ta Edición 2003. Pag 241-258.
5. Halperin M, Desmond Bohn. Clinical approach to disorders of salt and water balance: emphasis on integrative physiology. Crit Care Clin 2002; 18: 310-352.
6. Duke T, Molyneux E. Intravenous fluids for seriously ill children: time to reconsider. Lancet 2003; 18: 1320-1323.
7. Emdin M, Clerico A. Links Italian Society of Cardiology; Recommendations for the clinical use of cardiac natriuretic peptides Ital Heart J 2005; 6(5): 430-46.
8. Kenneth R. The Maintenance Need for Sodium in Parenteral Fluid Therapy. Ped in Reviews 1999; 20: 32-39.
9. Holliday HA, Segar WE. The maintenance for water in parenteral fluid therapy. Pediatrics 1957; 19: 823-832.
10. Holliday H, Segar W, Finberg L. Intravenous fluids for seriously ill children. Lancet 2004; 363: 241-6.
11. Roberts K. The Maintenance Need for Sodium in Parenteral Fluid Therapy. Pediatrics in Review 1999; 20: 429-34.
12. Kallen R. Fluids and dehydration. Clin Ped N Am 1990; 2: 238-282.
13. Hoorn Ewout, Halperin M y cols. Acute Hyponatremia Related to Intravenous Fluid Administration in Hospitalized Children: An Observational Study. Pediatrics 2004; 113: 1279-1284.
14. Bhalla P, Eaton FE, Coulter JB y cols. Hyponatraemic seizures and excessive intake of hypotonic fluids in young children. BMJ 1999; 319: 1554-1557.
15. Judd BA, Haycock GB y cols. Antidiuretic hormone following surgery in children. Acta Paediatr Scand 1990; 79: 461-466.
16. Holliday M, Segar W, Friedman A, Chesney R, Finberg L. Intravenous fluids for seriously ill children. Lancet 2004; 363: 241-244.
17. T Duke and EM. Molyneux, Intravenous fluids for seriously ill children: time to reconsider. Lancet 2003; 363: 1320-1323.
18. ML Moritz and JC. Ayus, Prevention of hospital acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline in maintenance fluid therapy. Pediatrics 2003; 111: 227-230.
19. Gorelick MH, Shaw KN, Murphy KO. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. Pediatrics 1997; 99: 245-262.
20. Bellemare S, Hartling L, Klassen T. Oral rehydration versus intravenous therapy for treating dehydration due to gastroenteritis in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Med 2004; 2(1): 11-24.
21. Duggan C, Santosham M, & Glass RI. CDC: The management of acute diarrhea in children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report 1992; 41(RR-16): 120.
22. Rosenstein BJ, Baker MD. Pediatric outpatient intravenous rehydration. Am J Emerg Med 1987; 5: 183-186.
23. Moineau G, Newman J. Rapid intravenous rehydration in the emergency department. Pediatr Emerg Care J 1990; 6: 186-188.
24. Kallen RJ. The management of diarrheal dehydration in infants using parenteral fluids. Pediatr Clin North Am 1990; 37: 265-286.
25. Listernick R, Zieserl E, Davis AT. Outpatient oral rehydration in the United States. Am J Dis Child 1986; 140: 211-215.
26. Cohen MB, Mezoff AG, Laney DW, et al: Use of a single solution for oral rehydration and maintenance therapy of infants with diarrhea and mild to moderate dehydration. Pediatrics 1995; 95: 639-645.
27. American Academy of Pediatrics. Provisional committee on quality improvement, subcommittee on acute gastroenteritis, Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children Pediatrics 1996; 97: 424-35.
28. Armon K & Elliott EJ. Moyer VA., ed. Acute gastroenteritis In Evidence based pediatrics and child health. London: BMJ Books 2000; 273-86.

29. World Health Organization (Child and Adolescent Health and Development). Child Health Epidemiology [Cited 2002 May 6] (http://www.who.int/child-adolescent-health/overview/child_health/child_epidemiology.htm).
30. World Health Organization. The challenge of diarrhoeal and acute respiratory disease control In Point of Fact No 77. Geneva: World Health Organization 1996; 1-4.
31. Duggan C, Santosham M, & Glass RI. Centres for Disease Control and Prevention: The management of acute diarrhea in children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report 1992; 41(RR-16): 1-20.
32. Conners GP, Barker WH, Mushlin AI, & Goepp JGK. Oral versus intravenous: rehydration preferences of pediatric emergency medicine fellowship directors Pediatr Emerg Care 2000; 16: 335-8.
33. Mallie JP, Bichet DG, Halperin ML. Effective water clearance and tonicity balance: the excretion of water revisited. Clin Invest Med 1997; 20: 16-24.
34. Kotchen TA. Contributions of Sodium and Chloride to NaCl-Induced Hypertension. Hypertension 2005; 45: 849.
35. Daniel G. Bichet, and T. Mary Fujiwara, M.Sc. Reabsorption of Sodium Chloride - Lessons from the Chloride Channels. NEJM 2004; 350: 1281-83.
36. Michelle Lin, MDa, Stephen J. Liu, MDb, Ingrid T. Lim, MD. Disorders of Water Imbalance. Emerg Med Clin N Am 2005;: 23: 749-770.
37. McKinley MJ, Mathai ML, McAllen RM, et al. Vasopressin secretion: osmotic andhormonal regulation by the lamina terminalis. J Neuroendocrinol 2004; 16(4): 340-7.
38. Robertson GL. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30(3): 671-94.
39. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. Am J Med 1982; 72(2): 339-53.
40. McGee S, Abernethy WB III, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? JAMA 1999; 281(11): 1022-9.
41. Riggs JE. Neurologic manifestations of electrolyte disturbances. Neurol Clin 2002; 20(1): 227-39.
42. Macaulay R, Watson M. Hypernatremia in rats as a cause of brain damage. Arch Dis Child 1967; 42(225): 485-91.
43. Adrogue HJ, Madias NE. Hypernatremia. N Engl J Med 2000; 342(20): 1493-9.
44. Nine VAM Knoers MD, Ph.D. Hyperactive Vasopressin Receptors and Disturbed Water Homeostasis. NEJM 2005; 325: 1847-50.
45. Ellis R. Levin MD, David G. Gardner MD, and Willis K. Samson, PhD. Natriuretic Peptides. NEJM 1998; 339: 321-328.
46. Rahman O, Bennish ML. Rapid intravenous rehydration by means of a single polyelectrolyte solution with or without dextrose. J Pediatr 1988; 113: 654-660.
47. Reid SR, Bonadio WA. Outpatient rapid intravenous rehydration to correct dehydration and resolve vomiting in children with acute gastroenteritis. Ann Emerg Med 1996; 28: 318-323.
48. Fonseca B. Enteral vs. Intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 483-490.
49. Assadi F, Copelovitch L. Simplified treatment strategies to fluid therapy in diarrhea. Pediatr Nephrol 2003; 18: 1152-1156.
50. Roberts K. Líquidos y electrolitos: hidratación parenteral. Pediatr Rev 2001; 23(2): 45-51.
51. Pizarro D. Tratamiento parenteral de la deshidratación en niños con diarrea. Bol Med Hosp Infant Mex 1986; 43: 515-21.

Diabetes insípida central

13

Mauricio Coll Barrios, MD; Paola Durán, MD

INTRODUCCIÓN

A pesar de los amplios cambios en los requerimientos de líquidos por parte del organismo, la osmolaridad plasmática permanece alrededor de 287 mosmol/kg. Esto se logra gracias a la hormona antidiurética que modula la eliminación de agua por el riñón, y al mecanismo de la sed que asegura su aporte.

La diabetes insípida central (DIC) se caracteriza por una poliuria exagerada, con orina hipoosmolar, secundaria a la disminución o carencia de hormona antidiurética (ADH), llamada también arginina vasopresina (AVP). Recordemos que en adultos y niños mayores el volumen urinario en 24 hrs generalmente excede 50 ml/kg. En niños menores y lactantes varía con la edad pero en general es mayor de 130 ml/kg al nacer y de 80 ml/kg a los dos años. En todos los grupos de edad la osmolaridad urinaria debe ser inferior a 300 mosm/kg (1).

Secundario a los grandes volúmenes de orina diluida, aparece la sensación de sed, con ingesta importante de líquidos, constituyéndose el síndrome poliuro-polidípsico típico de la enfermedad.

La etiología es variable existiendo un neto predominio de las formas adquiridas como son los tumores selares o supraselares antes o después de tratamiento, metástasis, histiocitosis de células de Langerhans, traumatismos craneoencefálicos, etc.

FISIOLOGÍA

Síntesis y almacenamiento

La hormona antidiurética (ADH) o vasopresina (ADH) es un neuropéptido de 9 aminoácidos, cuyo gen codificador se encuentra en el cromosoma 20. Es sintetizado en las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Estos 2 núcleos juegan también un rol importante en el control de la presión arterial, del balance energético y en la respuesta al estrés. Los axones de estas células conducen la ADH a la hipófisis posterior o neurohipófisis donde es almacenada y luego liberada a la circulación. (Figura 1)

www.medilibros.com

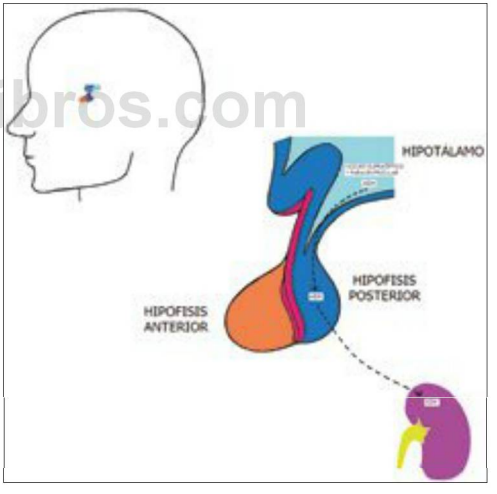


Figura 1. Síntesis de ADH.

La neurofisina II (NP II) es una proteína que se produce en las mismas neuronas de la ADH. La NP II está ligada a la prepro-arginina-vasopresina; se desplazan unidas por el tallo hipofisiario y luego se almacena en la neurohipófisis. La ADH y la NP II se liberan a la circulación en forma equimolar y se separan únicamente cuando llegan al plasma. Los valores plasmá-

ticos de la NP II son mayores a los de la ADH pues su degradación es menor. La ADH circula en forma libre por todo el espacio extracelular, su vida media es corta (aproximadamente 10 a 20 minutos en el adulto, en niños no ha sido calculada pero es probablemente más corta), y se metaboliza especialmente en pulmón, hígado y riñón.

Para que se presente la sintomatología de la DIC, la lesión debe ser hipotalámica, y la destrucción de los núcleos donde se produce la ADH de más del 80%.

Secreción y su control

Los factores fisiológicos que controlan la síntesis y la secreción de la ADH modulan la actividad eléctrica de sus núcleos hipotalámicos. Se produce una despolarización de la membrana de los axones, con apertura de los canales de calcio y entrada de calcio extracelular. El aumento del calcio intracelular conlleva a la salida de ADH (2).

La secreción de la ADH está directamente influenciada por los cambios en la osmolaridad sanguínea, y en la volemia que a su vez afectará la presión arterial.

El estimulo mas importante para la secreción de ADH en condiciones fisiológicas es la presión osmótica. Por medio de osmorreceptores cuando la osmolaridad cae bajo un umbral se suprime la secreción de ADH a niveles casi indetectables, cuando la osmolaridad aumenta, la ADH aumenta proporcionalmente a ésta.

Es decir que, cuando hay exceso de agua, se suprime la secreción de ADH y la sensación de sed, por lo contrario con depravación de agua se estimula la sed y la secreción de ADH.

Cuando hay deficiencia de ADH se pierde agua libre en el riñón, lo que lleva a un estado de hiperosmolaridad, especialmente hipernatremia. Cuando el mecanismo de sed está intacto, el paciente, por aumento de ingesta de agua libre logra mantener el sodio en límites normales altos, si el mecanismo de sed está alterado rápidamente entrará en una deshidratación hipernatrémica. Sin embargo, el aumento en la osmolaridad es lo suficientemente lento para que los efectos más temidos de la hipernatremia, como sangrado cerebrovascular, no se produzcan.

Con el aumento en la liberación de ADH se obtiene como resultado una disminución de la diuresis y normalización de la osmolaridad. Se debe sin embargo, tener en cuenta, que el núcleo hipotalámico de la sed también se activa con el incremento de la osmolaridad plasmática.

Por otro lado existen barorreceptores localizados en diferentes sitios como el seno carotídeo, la arteria pulmonar, el cayado aórtico, etc., que envían señales a los núcleos hipotalámicos a través de los nervios neumogástrico y glosofaríngeo para controlar la secreción de ADH (3, 4). Éstos son estimulados por los cambios en la presión arterial y su respuesta en la liberación de ADH es menos abrupta que a la de los osmorreceptores. Los barorreceptores tienen un rol mínimo en el mantenimiento diario de la homeostasis de líquidos y electrolitos. Juegan un papel esencial por ejemplo en hemorragias agudas o disminución importante del volumen sanguíneo.

Finalmente hay también numerosos factores que influencian la secreción de la ADH. Entre ellos los más importantes son tal vez la náusea y el vómito, espontáneos o inducidos por medicamentos tipo apomorfina. Factores ambientales como el dolor, el frío, el ejercicio físico, la hipoglicemia o el estrés producen igualmente aumento en la secreción de ADH (5).

www.medilibros.com

Mecanismo de acción

Las acciones más importantes de la ADH se realizan a nivel del riñón, pero cabe señalar que sus efectos comprometen otros sistemas como el cardiovascular y el neuroendocrino.

Los efectos de la ADH se presentan al activar receptores de membrana proteína G dependientes. Existen 2 grandes grupos de receptores:

1. Los V1 o de tipo vascular, que pueden ser:
   - V1a situados a nivel de células vasculares de músculo liso, de células mesangiales de los glomérulos o del hígado.
   - V1b, expresados en la adenohipófisis.
2. Los receptores V2 se encuentran en la membrana de las células del túbulo colector. Cuando son activados, se estimula la adenilciclasa, se aumenta el AMPc y se activa la proteína-kinasa A intracelular.

A nivel renal, su acción se ejerce en todo el túbulo, volviéndolo permeable al agua, gracias a transportadores específicos, las acuaporinas (AQP). Se conocen hasta el momento aproximadamente 8 tipos de estos canales hídricos sensibles a la ADH en el humano. Las AQP 1, 2 y 3 se expresan en el riñón, la AQP-4 en el cerebro y la AQP-5 existe sobre todo en glándulas salivares y conductos lacrimales (6, 7). Al menos con la AQP-2, el rol de la ADH parece ser el de la translocación del citoplasma a la membrana apical, de las vesículas que las contienen, permitiendo el aumento de la permeabilidad al agua (7, 8).

La permeabilidad para la urea sólo compromete la parte distal del túbulo colector, su mecanismo exacto es desconocido, pero parece implicar un transportador llamado UT-2 (7).

La ADH es utilizada en pacientes con hemofilia A, pues a través de su acción en la agregación plaquetaria, puede producir aumento del factor VIII.

DESHIDRATACIÓN HIPERNATRÉMICA

Es importante recordar que la mayoría de pacientes con DIC mantienen su balance hídrico con un sodio sérico casi normal porque tienen su mecanismo de sed intacto. Sus síntomas son poliuria y polidipsia, no síntomas de hipernatremia. Sin embargo, cuando el mecanismo de la sed se ve alterado el cuadro es diferente. Esto incluye alteración del estado de conciencia pues el paciente no puede responder a la sed. En estos casos se presenta una deshidratación hipernatrémica.

Se ha definido casi arbitrariamente hipernatremia cuando el sodio sérico es superior a 150 mEQ/l. Esto es especialmente útil en el aspecto clínico. No debemos olvidar que una de las funciones principales del sodio es determinar la división del fluido intracelular y extracelular. Este rol se cumple porque la concentración de sodio es baja a nivel intracelular y el agua se mueve libremente a través de casi todas las membranas celulares. Cuando se crea un gradiente, el agua se mueve casi instantáneamente para ajustar las concentraciones. Específicamente, si aumenta la concentración de sodio extracelular, habrá una salida de agua, lo que lleva a deshidratación intracelular.

Los cambios fisiológicos importantes ocurren realmente cuando el cambio de concentración es rápido (horas, no días) y no realmente según el nivel. Cuando los cambios ocurren, se generan osmoles a nivel intracelular para evitar la salida de agua. Estos se han llamado osmoles idiogénicos o moléculas osmoprotectoras.

El sistema nervioso central parece ser particularmente vulnerable a la hipernatremia. Se observa hemorragia y trombosis que se ha explicado en parte por las características de la barrera hematoencefálica. Se sabe que sus capilares presentan uniones estrechas entre ellos que son las bases para difusión selectiva de sangre a líquido cefalorraquídeo o cerebro. El agua sí circula rápida y libremente para compensar cualquier gradiente osmolar. Cuando el sodio aumenta rápidamente a nivel extracelular sale agua del LCR y del intersticio, esto a su vez arrastra agua de las células nerviosas, se encoje la masa cerebral creando tracción sobre el cráneo y los vasos sanguíneos bajo la presión cardiaca se dilatan y se rompen. Esta parte de la fisiología es esencial para el tratamiento y corrección de la hipernatremia.

www.medilibros.com

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico positivo

La sintomatología es variable de acuerdo a la edad de aparición. El síndrome poliuro-polidípsico puede pasar desapercibido en un lactante menor. En éste se encontrará deshidratación sin diarrea, aunque en ocasiones pueden coexistir problemas digestivos; irritabilidad o somnolencia, fiebre sin foco infeccioso. En el niño mayor, la poliuria es el signo llamativo, con predilección por el agua a otros líquidos disponibles. Tienen necesidad imperativa por agua, incluyendo en la noche y toman una actitud desesperada si se les niega. Aparece intempestivamente asociada a cambios de la conducta, bajo rendimiento escolar, enuresis o control de esfínter tardío, y urgencia urinaria.

Clásicamente se dice que no hay detención del crecimiento, pero esto se debe posiblemente al inicio brutal y al rápido tratamiento. El po-

bre crecimiento se ha atribuido a hipertonicidad crónica y a pobre nutrición, ya que evitan las comidas ricas en sal y proteína.

Es muy importante tener en cuenta algunos signos y síntomas acompañantes como cefalea, problemas oculares, crisis convulsivas etc., que pueden ser la traducción de una hipertensión intracraneana e indicación de una posible etiología.

Cuando se sospecha una diabetes insípida central, una serie de exámenes de laboratorio desde sencillos y estáticos o hasta complejos, y dinámicos, pueden realizarse.

El examen de orina de la mañana mostrará una densidad baja, casi siempre inferior a 1005, así como la osmolaridad urinaria menor de 200 mOsm/kg. Esto, acompañado de una osmolaridad plasmática mayor de 290 mOsm/kg. La pérdida de agua libre conlleva a hipernatremia, y signos de hemoconcentración. Es importante igualmente dosificar creatinina y nitrógeno ureico.

Si existen dudas en el diagnóstico, será necesario un test de restricción hídrica. Realizado siempre en medio hospitalario y bajo cuidado estricto por parte del personal.

Luego de un desayuno ligero, se inicia la restricción de líquidos de mínimo 8 horas. La diuresis se cuantificará a lo largo de la prueba. Se dosifican las osmolaridades urinaria y plasmática, la natremia, y la ADH al inicio y cada hora, después de la 5° hora.

Igualmente se monitorean estrictamente el peso, tensión arterial, pulso, volumen urinario, temperatura y estado de hidratación cada hora después de la 5° hora.

La prueba se suspende si el paciente pierde más del 5% de su peso, si hay hipotensión y signos importantes de deshidratación.

Al terminar la restricción hídrica se aplicará dDAVP 2 ug por vía intramuscular, y se hará dosificación de las osmolaridades a la 2° 6° y 12° horas luego de la inyección, para ver el grado de respuesta del riñón.

Los pacientes con polidipsia psicógena mantendrán osmolaridad urinaria entre 300 y 700 mOsm/Kg., así como los que presentan diabetes insípida parcial; y responderán moderadamente al aporte de dDAVP.

Los pacientes deficitarios completos tendrán un aumento superior al 50%, de la osmolaridad urinaria, con relación al valor anterior a la aplicación de la dDAVP (9).

Los pacientes con diabetes insípida nefrogénica no presentan ninguna respuesta.

La cuantificación de la ADH antes de iniciar la prueba es necesaria para diferenciar la DI completa, de la potomanía o polidipsia primaria, y de la insensibilidad a la hormona.

La prueba con perfusión de solución salina hipertónica

Existen varios protocolos, pero el objetivo es provocar una hipertonía plasmática, manteniendo el sodio por encima de 145 mmol/L, y estimular en esta forma la secreción de ADH.

Se pasa por vía venosa una solución salina hipertónica al 5%, en un lapso de 2 horas a razón de 0,05 ml/kg/minuto.

Se efectuarán mediciones de las osmolaridades plasmática y urinaria, y de ADH cada 20 minutos hasta la 3° hora. En las formas renales de DI hay un aumento normal de la ADH, en las formas parciales la elevación es moderada (9). Los pacientes normales inhiben el volumen urinario desde los primeros 30 minutos de la prueba. Los pacientes con diabetes insípida aumentan el volumen urinario y disminuyen su osmolaridad.

Una vez establecido el diagnóstico, la RMN de la silla turca con y sin contraste es el paso siguiente, para determinar una etiología.

Diagnóstico etiológico

Una vez confirmada la DI, se debe tratar de encontrar la etiología del problema, pues al tratamiento sustitutivo se sumará el manejo de la causa. La deficiencia de secreción de vasopresina puede estar a varios niveles. Desde defectos en la síntesis hipotalámica, transporte a la neurohipófisis y almacenamiento, hasta defectos en los osmorreceptores. Los más comunes son aquellos que involucran el transporte del hipotálamo a la hipófisis posterior. El avance tecnológico ha permitido dilucidar cada vez más una etiología y por lo tanto disminuir la incidencia de DI idiopática.

En general, la DI se puede clasificar en: Formas hereditarias y formas adquiridas.

www.medilibros.com

Formas hereditarias

Son de aparición precoz, casi siempre antes de los 5 años, y se agravan con la edad. La transmisión es generalmente autosómica dominante y existen varios grados de severidad.

La mutación se localiza en el péptido señal (exón 1 de la prepro-arginina-vasopresina: PPAVP), o en el sitio que codifica para la neurofisina II (exón 2 de la PPAVP).

A veces estas formas hereditarias hacen parte de un contexto malformativo como es el caso del síndrome de Wolfram, que asocia además un retardo mental, anomalías de los genitales, diabetes mellitus, sordera y atrofia bilateral del nervio óptico. O del síndrome de Lawrence-Moon-Bardet-Biedl: obesidad, retardo mental, retinitis pigmentaria. En estos casos la transmisión es autosómica recesiva.

Formas adquiridas

Son mucho más frecuentes que las anteriores, y encontramos en primer plano los tumores selares y supraselares y la histicitosis de células de Langerhans. Siguen en orden de frecuencia los traumatismos cráneo-encefálicos, las malformaciones, las idiopáticas, infecciones, y algunas formas raras de DIC.

Los tumores intracraneanos y enfermedades infiltrativas de localización en hipotálamo y silla turca son causa común de DIC.

El craniofaringioma es un tumor histológicamente benigno, relativamente frecuente, derivado de restos embrionarios de la bolsa de Rathke. Clínicamente se presenta como una detención del crecimiento por insuficiencias somato y tirotropa. La DIC es de instalación progresiva, y acompaña a un 20% de los pacientes. Los signos oculares y neurológicos son por lo general el motivo de consulta. La RMN de SNC mostrará la masa localizada en la silla turca e hipotálamo. La presencia de calcificaciones es característica del tumor.

Los signos de hipertensión intracraneana constituyen la indicación quirúrgica, seguida en ocasiones por la radioterapia. Las manifestaciones endocrinológicas tienden a agravarse después de la resección tumoral y por tanto la terapia de reemplazo es casi imperativa (10, 11).

Los germinomas selares y supraselares son responsables de la aparición de DIC en un 90% de casos. El síndrome poliuro-polidípsico aparece repentinamente. Los signos oculares y de déficit de la hipófisis anterior son menos aparentes. En los varones se puede asociar una pubertad precoz con aumento moderado del volumen testicular y niveles elevados de testosterona, por secreción de BhCG, la cual se debe dosificar en plasma y en LCR. Los germinomas son tumores malignos, radiosensibles.

La RMN puede mostrar pocos o ningún signo llamativo. En ocasiones sólo existe engrosamiento del tallo hipofisiario, es por esto que, en ausencia de manifestaciones en la imagenología, hay que repetir el procedimiento cada 6 meses durante 3 años (12-14).

Infrecuentemente, los gliomas, los astrocitomas pilocíticos, y los adenomas, cuando estos son grandes y difunden a la región supraselar. Pueden producir una DIC. Las metástasis, los linfomas, también son excepcionalmente causa de DIC.

Aunque en la literatura se reporta el síndrome de silla turca vacía como causa excepcional de DIC, en nuestra casuística tenemos 4 pacientes, que además presentan déficit en hormona de crecimiento.

En la histiocitosis de células de Langerhans la DIC es una manifestación frecuente. En el 30% de los casos constituye el primer signo de la enfermedad. La tríada clásica es completada por las lesiones óseas, evidentes a nivel de cráneo clásicamente descritas en sacabocados, y el exoftalmos. Se pueden encontrar además compromiso ganglionar y esplénico y lesiones cutáneas.

El trauma cráneo-encefálico accidental o posquirúrgico puede provocar una DIC. La característica es que puede ser transitoria o permanente.

En la forma transitoria, las manifestaciones se presentan en las primeras 24 horas, y la regresión espontánea de la sintomatología ocurre en la mitad de los pacientes. La encontramos con frecuencia luego de cirugía hipotálamo-hipofisiaria también. La forma permanente se presenta si la lesión compromete los núcleos hipotalámicos productores de la hormona, o el tallo en su parte proximal (15, 16).

www.medilibros.com

Se describe la forma trifásica de DIC: La primera fase de disminución de ADH, aproximadamente a los 5 días siguientes al trauma o cirugía una 2° fase de secreción normal o exagerada de la ADH, debido a disminución del edema cerebral y liberación hormonal a la circulación (al parecer existe muerte de las células, las cuales liberan toda la hormona preformada) y finalmente, aparece entonces la instauración del síndrome poliuro-polidípsico (17).

Las anomalías morfológicas de la región hipotálamo-hipofisiaria han visto un aumento de su incidencia con la aparición de la RMN.

En efecto, se reconocían difícilmente con la tomodensitometría, y sólo se evidenciaban a la autopsia.

La hipoplasia hipofisiaria, la ectopia de la neurohipófisis y agenesia del tallo hipofisiario pueden hacer parte o no de malformaciones cerebrales tipo Arnold-Chiari, displasia septo-óptica, etc. (18, 19).

La diabetes insípida central idiopática se define como al síndrome poliuro-polidípsico con déficit en ADH, en las que ninguna causa ha podido detectarse. Contrario a las anomalías morfológicas, como se ha mencionado anteriormente, su incidencia ha disminuido en la medida que los métodos diagnósticos han mejorado.

Algunas infecciones propias al SNC podrían conllevar a una DI, como las meningoencefalitis. Otras pueden comprometer el cerebro como la tuberculosis, la sarcoidosis y la toxoplasmosis. En estas entidades, además de la sintomatología específica de cada una de ellas, pueden coexistir alteraciones de la secreción hormonal de la hipófisis anterior.

La etiología autoinmune no es fácilmente demostrable, y se debe tener en cuenta que como pasa con otros órganos, hay individuos con anticuerpos contra la ADH que no presentan DI. La hipofisitis se encuentra sobre todo en la mujer adulta.

Existen formas excepcionales de diabetes insípida, como la que aparece en la xantomatosis infundíbulo-tuberosa o Síndrome de Montgomery. Clínicamente se trata de una xantomatosis cutánea diseminada, normolipémica. La DI es moderada, puede ser transitoria, y se atribuye a infiltración del tallo (10).

Diagnóstico diferencial

El primer diagnóstico que debemos evocar es el la polidipsia psicógena o potomanía. El paciente ingiere cantidades importantes de líquidos y como consecuencia presentará poliuria. La sintomatología mejora en la noche, generalmente duermen toda la noche sin ingerir líquidos a diferencia del paciente con DI. La osmolaridad plasmática de la mañana es generalmente normal.

Debido al aumento de los líquidos extracelulares la ADH se halla disminuida. El test de restricción hídrica adquiere en esta entidad toda su importancia, a condición de iniciar una disminución progresiva de la ingesta líquida antes de realizarlo.

La dosificación sérica de neurofisina II es imposible por los valores indetectables. En la DIC los niveles son bajos pero medibles (20).

La diabetes insípida nefrogénica (DIN), en donde no existe compromiso de la ADH, sino una mutación del gen del receptor V2 para la hormona, o de los genes que codifican para la acuaporina 2.

Puede ser causada por enfermedades renales crónicas como riñón poliquístico o uropatías obstructivas. Igualmente las nefropatías túbulo-intersticiales crónicas pueden llevar a una DIN adquirida, sea por enfermedad primaria, o iatrogénica debido a la ingesta de litio (16).

El síndrome de hipernatremia crónica, se presenta como concentraciones séricas de sodio superiores a 145 mEq/L, con aumentos de más de 170 mEq/L. Aunque los signos y síntomas son escasos, la poliuria se puede encontrar en muchos pacientes. Se trata en general de jóvenes con graves alteraciones neurológicas, en las que está comprometido el centro de la sed. Llaman la atención los bajos valores plasmáticos de ADH con respecto a la osmolaridad sérica, lo que implicaría algún grado de deterioro de los núcleos paraventricular y/o supraóptico. Sin embargo, se ha postulado también que los pacientes con hipernatremia crónica, manejen un umbral más alto de osmolaridad, a partir del cual se inicie la activación de los centros de la sed y de los núcleos secretores de ADH (15, 23, 25).

Enfermedades que cursan con síndromes poliuro-polidípsico como la diabetes mellitus, la

www.medilibros.com

hipercalcemia, la drepanocitosis con compromiso renal, etc., serán eliminadas con rapidez con los exámenes de laboratorio de rutina.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la DIC es la terapia hormonal de reemplazo, para disminuir la diuresis a cifras normales.

La medicación recomendada es un análogo de la ADH, la 1-deamino-8-D-arginina-vasopresina, DDAVP o desmopresina.

La desaminación en posición 1 aumenta su vida media y el poder antidiurético. Se aplica por vía intravenosa, subcutánea, intranasal, e inclusive por vía oral. El pico plasmático se obtiene entre 15 a 30 minutos en IV y aproximadamente a la 1 hora por vía nasal. La absorción por vía nasal es relativamente pobre, por consiguiente se necesitan dosis más altas que en IV. La inflamación de la mucosa nasal disminuye aún más la absorción por esta vía.

Las dosis recomendadas son de 2ug cada 12 horas en IV o SC, o 5 ug/m2/día. Por vía nasal se requieren entre 5 a 10 ug cada 12 horas (16, 21, 22, 24). Las presentaciones farmacológicas incluyen:

- Spray nasal de 2,8 y 5 ml aportando 10 ug por instilación (MINIRIN ®).
- Ampollas de 1 ml conteniendo 4 ug.
- Comprimidos de 10 y 20 ug.

Si el paciente se encuentra en estado de inconsciencia por trauma cráneo-encefálico, o poscirugía, se debe rehidratar por vía venosa con solución de glucosa isotónica, o con agua por sonda nasogástrica. Igualmente, se recomienda que la suplencia de ADH se haga en forma IV y no intranasal, ya que en caso de presentar intoxicación hídrica se puede suspender inmediatamente contrariamente a la forma intranasal.

El déficit en agua se calcula según la fórmula siguiente: 0,6 x peso en kg [1- 140/natremia] el total se expresa en litros. A este valor se agregarán las pérdidas diarias de cada individuo. La dDAVP se calcula a razón de 5ug/m2/día IV. Mientras se logra la adaptación de las dosis, se recomienda la aplicación de la medicación cuando disminuya la osmolaridad urinaria, con el fin de evitar la hiponatremia (16, 26).

La cantidad de dDAVP varía de una persona u otra, en función de la secreción residual de ADH.

Otros medicamentos no hormonales son ocasionalmente utilizados cuando la DIC es parcial. Tienen efectos secundarios que los hacen poco apetecibles para el niño, y el mejor tolerado y eficaz, podría ser la carbamazepina a dosis entre 200 a 800 mg/día.

Unos aumentan la liberación de ADH como la carbamazepina, los clofibratos, la nicotina, las fenotiacinas. Otros como la ciclosfosfamida y los inhibidores de prostaglandinas aumentan la acción de la ADH. La clorpropamida favorece la liberación e incrementa la acción de la ADH.

El manejo de la DIC en el infante constituye sin duda un gran reto para el endocrinólogo pediatra. Requiere de dedicación y entendimiento. Los niños cuya alimentación es aún únicamente líquida, deben eliminar grandes cantidades de agua libre y de por sí tienen la ADH suprimida. La administración exógena frecuentemente lleva a intoxicación hídrica y sus complicaciones. Se ha sugerido darles fórmulas más concentradas y permitirles consumo de agua libre de acuerdo a su sed. Igualmente, el horario de comidas debe ser regulado y ajustado para mantener una adecuada homeostasis.

La DIC es una enfermedad con poca mortalidad siempre que el recurso hídrico esté disponible. El tratamiento hormonal o no, debe instaurarse para mejorar la vida del paciente. En efecto, la falta de la medicación provoca disminución de la ingesta calórico, ausentismo escolar, pobre actividad física, trastornos del sueño, y a largo plazo problemas del sistema renal tipo megauréter o megavejiga secundario al gran flujo urinario.

En resumen, la DIC se puede considerar como una enfermedad de diagnóstico fácil la mayoría de las veces, debida a numerosas etiologías, que la RMN ha ayudado a dilucidar.

Insistimos en la enorme importancia de los test dinámicos en los casos poco claros, y de su realización en un medio hospitalario.

REFERENCIAS

1. G.L Robertson. Disorders of water balance. Clinical pediatric Endocrinology, 4th ed. Brook 2001; 193-221.
2. Lefebre J, Vantyghem MC et Hober C. Physiologie de l'ADH. Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Endocrinol. Nutrition 1996; 10-024-A-10.
3. Zerbe R, Miller J, Roberston GL. The reproductibility and heritability of individuals differences in osmoregulatory functions in normal human subjects. J Lab Clin Med 1991; 117: 51-59.
4. Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin . kidney Int 1976; 10: 25-37.
5. Hans Henning Bode. Disorders of antidiuretic hormone homeosteasis.Pediatric Endocrinology, 3° ed. Lifshitz F 1996; 731-751.
6. Knoers NV, Van Os CH. The clinical importance of the urinary excretion of Aquaporine-2 N Engl. J Med 1995; 332: 1575-1576.
7. Knepper MA, Nielsen S. Chou C. Digiovanni SR. Mechanisme of vasopressin action in the renal collecting duct. Semin Nephrol 1994; 14: 302-321.
8. Saito T, Ishikawa SE, Sasaki S, Fujita N, Fushimi K, Okada K, Takeuchi K, Sakamoto A, Ookawana S, Kaneco T, Marumo F. Alteration in water channel AQP-2 by removal of ADH stimulation in collecting duct cells of dehydrated rats. Am J Physiol. Renal. Physiol 1997; 272: 183-191.
9. Hober C, Vantyghem MC, Lefebvre J. Hypovasopressinismes. Encycl. Med Chir (Elsevier, Paris), Endocrino-Nutrition 10-024-A20, 1996, 6p.
10. Perelman R, Attal Cl, Arthuis M, Dubousset J, Pierre-Kahn A, Richardet M. Pathologie tumorale du SNC. Pédiatrie Pratique Perelman. Tomo 1. 1977; 697-720.
11. Leavens ME, Khouri K, Samaan N, Schultz P. Nonadenomatous intrasellar and parasellar neoplasms. Endocr Tumors L. 1993; 13: 179-196.
12. Tien R, Kucharczyk W. MR imaging of the brain in patients with diabetes insipidus. AJNR 1991; 12: 533-542.
13. Maghnie M, Villa A, Arico M, Larizza D, Pezzotta S, Beluffi G, Genovese E, Severi F. Correletion between magnetic resonance imaging of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus. J Clin Endocr Metab 1992; 74: 795-800.
14. Mootha SL, Barkovich AJ, Grumbach MH, Edwards MS, Gitelman SE, Kaplan SL, Conte FA. Idioptathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. J Clin Endocr Metab 1997; 82: 1362-7.
15. Henning Bode H, Crawford J, Danon M. Disorders of antidiuretics hormone homeostasis. Pediatric Endocrinology, 3° ed. Lifshitz F 1996; 731-751.
16. Hober C, Vantyghem MC, Lefebvre J. Hypovasopressinisme. Encycl Med Chir (Elsevier Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-024-A-20, 1996, 6p.
17. Seckl JR, Dunger DB, Lightman SL. Neurohypophyseal peptide function during early postoperative diabetes insipidus. Brain 1987; 110: 737-746.
18. Kucharczyk J, Kucharczyk W, Berry I. Histochemical characterization and functional significance of the hyperintense signal on MR images of the posterior pituitary. Am J Neuroradiol 1989; 152: 153-157.
19. Carlier R, Monnet O, Cherif Idir AB. Anterior and posterior hypopituitarism with pituitary stalk abnormalities. J Neuroradiol 1991; 18: 155-160.
20. Legros JJ. Les dosages des neurophysines en médicine interne. In: Les neurohormones hypothalamiques. Paris: Masson, 1997; 59-74.
21. Harris AS. Clinical experience with desmopressin: efficacy and safety in central diabetes insipidus and others conditions. J Pediatr 1989; 114: 711-718.
22. Chanson P, Jedynak CP, Czernichow P. Management of early postoperative diabetes insupirus with parenteral desmopressin. Acta Endrocrinol 1988; 117: 513-516.
23. Bode HH. Disorders of the posterior pituitary. In: Kaplan S, ed. Clin Pediatr Endocrinol, Philadelphia: Saunders 1990; 63-86.
24. Lee WNP, Lippe BM, La Franchi SH, Kaplan SA. Vasopressin analog DDADH in the treatment of diabetes insipidus. AJDC 1976; 130-166.
25. Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. N Engl J Med 1987; 317: 1190.
26. Robinson AG, Verbalis JG. Treatment of central diabetes insipidus. Front Horm Res 1985; 13: 292-303.

Diabetes insípida nefrogénica

14

Isabel Cristina González Torres; MD; Ricardo Gastelbondo Amaya; MD; Jaime Fernández Sarmiento, MD

La diabetes insípida nefrogénica (DIN) es un trastorno que se puede presentar de forma congénita o adquirida, caracterizada por una incapacidad para la concentración urinaria, debido a una insensibilidad de la nefrona distal a los efectos antidiuréticos de la ADH.

Fue descrita desde hace más de 50 años de forma independiente por dos investigadores: Forssman en Suecia y Waring en Estados Unidos. Sin embargo, desde antes de los 50 ya había sido descrita sin una clara diferenciación entre diabetes insípida nefrogénica y central (1).

DEFINICIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DIN es un desorden congénito o adquirido que se caracteriza por la incapacidad para la concentración urinaria a pesar de concentraciones elevadas de ADH en el plasma. Constituyendo la polidipsia, hipostenuria y poliuria en los síntomas cardinales de la enfermedad, y como consecuencia los pacientes presentan deshidratación severa y trastornos hidroelectrolíticos (hipernatremia y hipercloremia) (1).

El 90% de las formas congénitas se presentan en niños con una forma recesiva ligada al X, con una mutación del gen del receptor de arginina-vasopresina (AVPR2) localizado en el cromosoma X en la región Xq28 causando un defecto en la permeabilidad del túbulo colector y el túbulo distal al agua inducido por la vasopresina. Menos del 10% de las formas familiares estudiadas son autosómicas recesivas o autosómicas dominantes. Las principales mutaciones han sido localizadas en el gen de la acuaporina-2 (AQP2), localizado en la región 12q13 que comanda la sensibilidad de los canales de agua a la vasopresina (tabla 1) (2).

En las formas congénitas, las manifestaciones se encuentran desde el nacimiento o en las primeras semanas de la vida. Los RN alimentados con leche materna no desarrollan signos de deshidratación por la baja concentración de sodio y proteínas en esta leche; a diferencia de los RN alimentados con leche de vaca o de fórmula que impone una carga osmolar mayor al riñón, resultando en una demanda mayor de agua libre. Otros síntomas son: irritabilidad, pobre succión y pobre ganancia de peso. Además vómito, pérdida de la turgencia normal de la piel, piel seca, fontanela deprimida y abdomen excavado. Se presenta fiebre intermitente como complicación de la deshidratación que mejora con la administración de líquidos y constipación y nicturia o enuresis son síntomas comunes. El retardo mental se considera una complicación de los múltiples episodios de deshidratación con el consecuente edema cerebral por la hidratación inadecuada. Las calcificaciones intracerebrales son el resultado de hemorragia y necrosis. Por la poliuria persistente los pacientes desarrollan megavejigas con hidrouréter e hidronefrosis.

Inicio precoz después del nacimiento, con poliuria y polidipsia, la poliuria persistente podría llevar a hidronefrosis (1, 3).

www.medilibros.com

Figura 1. Urografía intravenosa de paciente con DNI e hidronefrosis severa (1).

El lactante presenta un cuadro poco específico de vómitos, anorexia, estreñimiento y fiebre inexplicada y recurrente, irritabilidad, polidipsia, rechazo a los alimentos sólidos y episodios de deshidratación hipernatrémica que explican, por microhemorragias capilares en el cerebro, el retraso mental resultante así como alteraciones del desarrollo psicológico y debido a la sed y a la poliuria que impiden el juego y el aprendizaje, muchos niños son hiperactivos, inquietos y distraídos.

Bioquímicamente se encuentra elevación de sodio, cloruro y urea, densidad urinaria entre 1001 y 1005 y osmolaridades entre 40-200 mOsm/kg. La administración de vasopresina no afecta el volumen ni la concentración urinaria (3).

Tabla 1. Clasificación de DIN.

Hereditario	Gen defectuoso	OMIM
Ligado a X	V2R	304800
Autosómico recesivo	AQP2	222000
Autosómico dominante	AQP2	125800
Otros		
Adquirido		

ETIOLOGÍA

La etiología puede ser primaria, genética, secundaria o adquirida (tablas 2, 3 y 4) (1, 3, 4).

Tabla 2. Causas de DIN.

Congénita (idiopática)
Hipercalcemia
Hipocalemia
Medicamentos
Litio
Anfotericina B
Metoxiflurano
Nicotina
Alcohol
Daño medular
Anemia de células falciformes
Amiloidosis
Sarcoidosis
Hipercalcemia
Hipokalemia
Síndrome de Sögren
Sarcoidosis
Desnutrición proteico-calórico
Cistinosis

Tabla 3. Causas de DIN (3).

A. Genética
B. Adquirida
1. Nefropatías túbulointersticiales
• Nefronopsitisis
• Enfermedad renal poliquística
• Hidronefrosis
• Acidosis tubulares
• Cistinosis
• Hipercalciuría
• Nefropatía caliopénica
• Trastornos metabólicos diversos (hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, intoxicación por vitamina D)
2. Agentes medicamentosos
Carbonato de litio, metoxifluorano
Anfotericina B, dimetilclortetraciclina
3. Nefropatía por analgésicos

Tabla 4. Causas de DIN (1).

Amiloidosis
Nefropatía por analgésico
Pielonefritis crónica
Falla renal crónica
Inducido por drogas
Litio
Tetraciclinas
Hipercalcemia/nefrocalcinosis
Hipokalemia
Nefronoptisis juvenile
Uropatía obstructiva
Displasia renal
Sarcoidosis
Anemia o células falciformes

www.medilibros.com

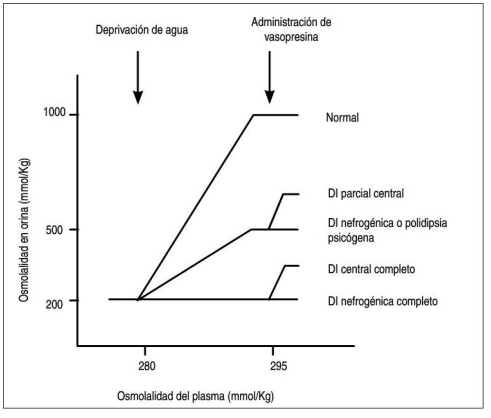
Tabla 5. Causas de DIN (4).

• Anormalidades de electrolitos: hipokalemia, hipocalcemia
• Medicamentos: aminoglucósidos, amfotericina B, litio
• Defectos renales: inflamación tubular intersticial, obstrucción, displasia
• Congénita: Ligada a X, autosómico recesivo

DIAGNÓSTICO

El paciente típico es un lactante con deshidratación hipernatrémica, poliuria y defectos de la concentración urinaria. La confirmación del diagnóstico y la diferenciación entre diabetes insípida nefrogénica y central se hace con un test de vasopresina, administrando 1-desamino 8-D-arginina vasopresina que produce un alto y prolongado efecto antidiurético. (10 mg en lactantes o 20 mg en niños). Se mide la osmolaridad urinaria al inicio y durante 5,5 horas es positivo cuando se encuentra un aumento de la osmolaridad urinaria (de 200 mOsm/kg de H_2O hasta valores superiores a lo normal > 807 mOsm/kg) y disminución del volumen urinario.

Otra prueba mas fácil de realizar es el test de depravación de agua. Se inicia la deprivación de agua y se toman tres mediciones de la osmolaridad sérica y urinaria, posteriormente se administra una dosis de vasopresina y se realizan mediciones posteriores de igual manera. En personas sanas lo que se espera es que la deprivación de agua produzca un aumento de la osmolaridad del plasma con aumento de la secreción de la vasopresina por la pituitaria posterior y por consiguiente aumento de la osmolaridad urinaria. La administración de vasopresina exógena no aumenta más la osmolaridad urinaria por la respuesta individual a la vasopresina endógena. En pacientes con diabetes insípida central la vasopresina exógena produce un aumento de la osmolaridad urinaria pero usualmente no mayor a 200 mOsm/kg. En pacientes con diabetes insípida nefrogénica, la administración de vasopresina exógena no produce ningún cambio en la osmolaridad urinaria (2) (gráfica 1).



Gráfica 1. Diagnóstica diferencia de DIN nefrogénica vs. central vs. psicógena.

FISIOPATOLOGÍA Y MECANISMOS DE CONCENTRACIÓN RENAL

La ADH es sintetizada en las células de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo. En su forma inactiva es transportada por los axones neuronales a la pituitaria posterior y ante cambios en la osmolaridad sérica secretada en forma activa a la circulación por la pituitaria posterior (5). El 2% de la secreción del ADH es estimulado por señales no osmóticas como cambios en el volumen intravascular o en la distribución del líquido extracelular, dolor, estrés emocional y ciertas drogas como la nicotina.

Las acuaporinas son canales especializados para el paso de agua a nivel tubular y existen más de 13 isoformas, siendo la AQP2 la principal en el transporte de agua regulado por la vasopresina. La mutación de la AQP2 es la causa de DIN (5).

El VR2 es el principal receptor de vasopresina ubicado en la membrana basolateral del túbulo colector. Este receptor está constituido por adenilatociclasa unido a proteínas Gs (guanosina trifosfato) unido a 3 subunidades (alfa, beta y gama) que fosforilan el GDP a GTP para activar la adenilatociclasa y catalizar la conversión de ATP a AMPc con la consecuente activación de la kinasa A, responsable de la fosforilación de

www.medilibros.com

la AQP2 a serina 256. Este evento es el principal, requerido para la traslocación apical de la AQP2 y así se incrementa el paso de agua en la luz tubular al intersticio hipertónico medular cambiando la osmolaridad urinaria.

Una vía alternativa pero similar produce el óxido nítrico y el factor natriurético atrial que activan la AQP2 por la vía del CMPc (figuras 2 y 3).

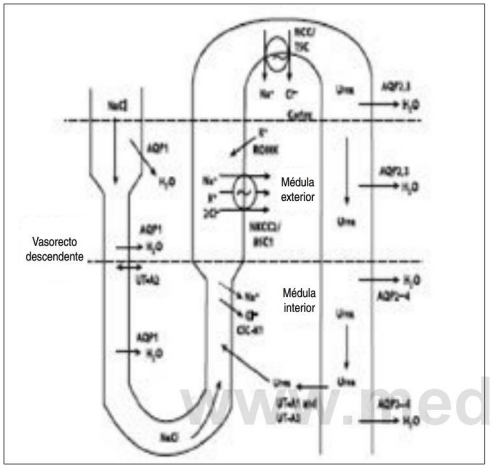


Figura 2. Fisiología y mecanismos de concentración renal (5).

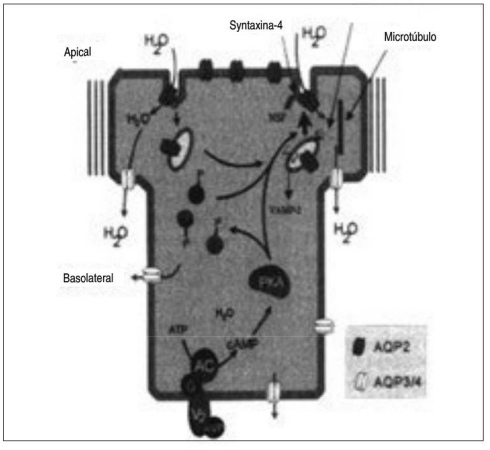


Figura 3. Fisiología celular de la vasopresina alginina y su acción antidiurética en el nefrón distal y el canal de agua acuaporina 2 y acuaporinas 3 y 4 (1).

GENÉTICA

El 90% de los casos presentan mutación del cromosoma X, y ésta es la responsable de las alteraciones del receptor V2 y AQP2. El diagnóstico genético y la identificación de las familias de riesgo no cambian el curso de la enfermedad pero permiten el tratamiento temprano de la enfermedad y evitan la deshidratación.

La mutación del receptor V2 se presenta en niños con alteración de la región Xq28 del cromosoma X. Las niñas afectadas presentan una forma heterocigoto con inactivación del cromosoma X y grados variables de polidipsia y poliuria.

Actualmente se han reconocido más de 180 mutaciones del AVPR2 causantes de diferentes enfermedades identificadas en 280 familias con historia de DIN.

Las mutaciones en el gen AQP2 se presenta de dos formas: autosómica dominante o recesiva y corresponde al 10% de las familias afectadas con 30 diferentes mutaciones en 40 familias (figura 4) (1).

www.medilibros.com

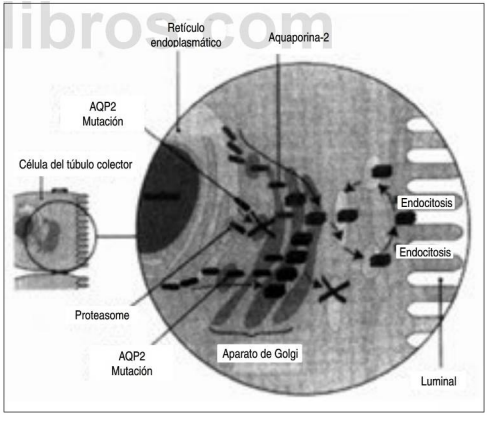


Figura 4. Representación esquemática del mecanismo postulado en las células del túbulo colector para explicar la DIN dominante y recesiva causadas por mutaciones de la acuaporina 2 (AQP2) (Avner).

DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA ADQUIRIDA

Se han descrito múltiples causas como: amiloidosis, neuropatía por analgésicos, pielonefritis

crónica, falla renal crónica, medicamentos (litio y tetraciclinas), hipercalcemia, nefrocalcinosis, hipocalemia, nefronoptisis juvenil, uropatía obstructiva, displasia renal, sarcoidosis y anemia de células falciformes. Estas causas producen en un 95% *downregulation* en la expresión de AQP2 con el desarrollo concomitante de severa poliuria (1).

La DIN ocurre en el 55% de los pacientes tratados con litio por largo tiempo produciendo una inactividad de la adenilciclasa en el túbulo colector y recientemente se ha documentado *downregulation* en los genes de AQP3 y AQP4.

TRATAMIENTO

En pacientes con DIN congénita, el diagnóstico temprano (preferiblemente genético) y una adecuada terapia son importantes para prevenir el retardo mental y psicomotor. El tratamiento está encaminado a disminuir el volumen urinario o reemplazar las pérdidas por orina, disminuyendo la ingesta de sodio en la dieta (1 mmol/kg/día) así como las proteínas (2 gm/kg/día), sin embargo, esto tiene limitaciones porque puede traer problemas de desnutrición especialmente en los niños más pequeños.

Las tiazidas tipo hidroclorotiazida (2-4 mg/kg cada 24 horas) en combinación con reducción de sal en la dieta logra disminuir en un 20-50% el volumen urinario. Simultáneamente se administra suplemento de potasio, para evitar la hipocalemia e incluso las arritmias por esta causa con el uso de hidroclorotiazida.

Trabajos recientes demostrado la utilidad de tratamiento con amiloride e indometacina que disminuyen la síntesis de prostaglandinas y atenúa así su efecto inhibidor sobre la vasopresina. Otra alternativa a la indometacina y con menores efectos gastrointestinales son los inhibidores selectivos tipo COX2 (1, 3).

El tratamiento convencional es igualmente útil en DIN congénita y adquirida. La terapia con amiloride es especialmente útil en DIN inducida por litio, inhibiendo la acción del litio por bloqueo de los canales de sodio.

Las nuevas terapias están encaminadas a corregir el defecto en los V2R o en AQP2, y hasta ahora se ha logrado síntesis de proteínas mutantes tipo V2R a nivel de retículo endoplásmico pero logran expresarse en la membrana celular (6).

www.medilibros.com

DIN PRIMARIA (FIGURA 5).

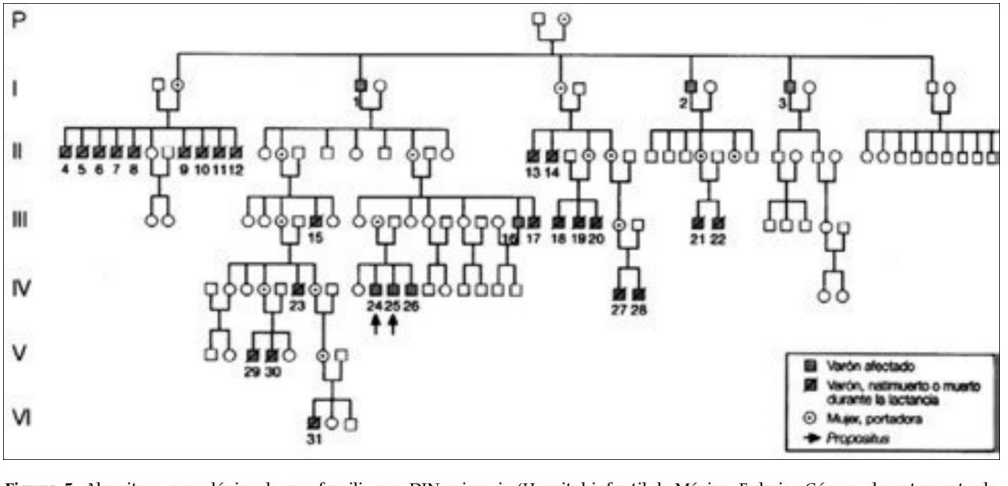


Figura 5. Algoritmo genealógico de una familia con DIN primaria (Hospital infantil de México, Federico Gómez, departamento de nefrología). (Gordillo).

REFERENCIAS

1. Knoers NVAM, Monnens HAL. Nephrogenic Diabetes Insipidus. En Avner DE, Armon EW, Niaudet P. En Pediatric Nephrology. 5a Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philapdephia 2004; 777-787.
2. Morello PJ. Bichet GD. Nephrogenic Diabetes Insipidus. Annu Rev Physiol 2001; 63: 607-30.
3. Mora MA. Diabetes insípida nefrogénica. En Gordillo PG, Exeni AR. De la Cruz J. 2ª Ed. Elsevier Science. Madrid. 2003; 301-307.
4. Kaplan SB. Disorders of Renal Tubular Function. En Kaplan SB, Meyers CEK. Elsevier Mosby. Philadelphia. 2005; 231-238.
5. Noda Y, Molecular Mechanisms and Drug Development in Aquaporin Water. Channel Diseases: Molecular Mechanism of Water Channel Aquaporin-2 Trafficking. J Pharmacol Sci 2004; 96: 249-254.
6. Sasaki S. Nephrogenic diabetes insipidus: update of genetic and clinical aspects. Sei Sasaki. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1351-1353.

SÍNDROME CEREBRAL PERDEDOR DE SAL

15

Maribel Niño Mendivelso, MD; Jaime Fernández S, MD

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha ido reconociendo cada vez más la importancia clínica de este síndrome; la asociación entre hiponatremia y patología intracraneana acompañada de natriuresis fue atribuida por muchos años al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHAD), ahora hay gran evidencia que muchos de estos pacientes pueden tener pérdidas de sal mediadas por el cerebro a lo que se llamó síndrome del cerebro perdedor de sal (SCPS); desde entonces se sabe que el manejo de líquidos en estos desórdenes es diferente, de aquí la insistencia de todos los autores (1-23) en lograr la necesidad en la claridad en el diagnóstico de estas dos entidades, ya que una terapia inadecuada puede resultar en aumento innecesario de la morbilidad.

www.medilibros.com

DEFINICIÓN

El defecto primario es la pérdida exagerada de sal (25) como complicación en los pacientes con lesión cerebral traumática y no traumática incluyendo trauma, hemorragia, (4) neoplasias como adenocarcinoma metastásico, de pulmón, gliomas, aztrocitomas, postoperatorios , infecciones dentro de las cuales se incluyen variedad de desórdenes como meningitis tuberculosa (18), meningitis carcinomatosa (19), llevando rápidamente a hiponatremia, excesiva natriuresis, poliuria, pérdida de volumen efectivo, balance negativo de sodio y depleción de volumen; este estado lleva rápidamente a estados severos de edema cerebral, confusión, letargo, aumento de la presión intracraneana, convulsiones y coma; estos seis últimos hallazgos comúnmente también son encontrados en el SSIHAD (20).

El SSIHAD se caracteriza además por exceso de agua corporal total, hiponatremia y oliguria (1).

HISTORIA

La homeostasis del sodio fue definida en la edad paleolítica cuando las dietas eran pobres en sal, ricas en potasio.

En 1950 (2) este síndrome fue descrito por Peters y cols., quienes reportaron tres pacientes con enfermedad intracraneal: Encefalitis, hemorragia intracraneana y poliomielitis bulbar quienes desarrollaron hiponatremia menor a 120 meq/L y aumento de pérdidas de sodio por riñón con adecuada respuesta frente a su reposición, considerando inicialmente que este fenómeno era debido a alteración en el eje pituitario adrenal, esta hipótesis duró 2 años hasta que en 1952 Welt y cols (3), demostraron que la secreción de la adrenocorticotropa hormona era normal en dos pacientes con lesión cerebral, mas adelante en 1954 se reportó un caso de un paciente con tumor talámico, considerado la hipótesis que el SCPS era causado por alteración en la regulación central de la actividad tubular renal (10).

Siete años después de la introducción del término SCPS, se describe el SSIHAD (11), y muchos autores no establecieron diferencias clínicas entre ambos (12-14).

Más adelante Zerbe, al ver que el 14% de los pacientes con diagnóstico de SSIHAD no tenían alteraciones en los niveles séricos de hormona antidiurética, sugiere entonces otro mecanis-

mo que explique el cuadro clínico capaz de simularlo.

En 1981 (15) reportan un estudio de doce pacientes con enfermedad intracraneal (hemorragia subaracnoidea, trauma, craneotomía por ruptura aneurismática) diez de estos pacientes presentaron, disminución de volumen de glóbulos rojos, volumen plasmático y volumen de sangre total considerando posible el concepto de incapacidad del riñón para conservar el sodio, se evaluó el volumen, electrolitos en orina y suero antes de restringir líquidos con el fin de diferenciar SSIHAD de SCPS.

En 1985 (16) se estudian 21 pacientes con ruptura de aneurisma y hemorragia subaracnoidea (HSA), se encontró depleción de volumen en mas de once pacientes, diez de estos presentaron balance negativo de sal, poliuria con hipovolemia, esta disminución de volumen se acompañó de aumento de nitrogenados y aumento del peso, lo que era incompatible con los hallazgos de SSIHAD: Disminución del volumen urinario, con densidad, osmolaridad y sodio urinario aumentados.

En 1988 (8) se estudiaron 256 pacientes con graves lesiones cerebrales, seis pacientes tenían criterios de SSIHAD, tres en los primeros tres días después de la injuria y tres después de una semana, la hormona antidiurética (HAD) sólo se elevó en el grupo de hiponatremia temprana y fue normal en el segundo grupo, este último no respondió a la restricción de fluidos, se tomó como consideración que la hiponatremia tardía está más relacionada con SCPS.

En 1994 (17) en una serie de casos reportada con 21 pacientes con variedad de desórdenes intracraneales, todos neuroquirúrgicos, se hizo medición de presión venosa central (PVC) y hematocrito, encontrando que todos eran hipovolémicos con o sin anemia, la hiponatremia se corrigió en todos los pacientes después de administrar solución salina isotónica y sal oral, lo que sugiere que la pérdida de volumen habla a favor del SCPS más que de SSIHAD.

La evidencia nos muestra tres puntos en favor a este síndrome:

- Balance de sal negativo
- Hipovolemia incompatible con SSIHAD
- Respuesta a la sal y al reemplazo de volumen.

INCIDENCIA

La hiponatremia ocurre aproximadamente en el 30% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA) (5) y es asociado con depleción de volumen e isquemia cerebral (6).

Aunque algunos autores continúan cuestionándose sobre la existencia del SCPS. Otros argumentan que este síndrome es más común que SIHAD en desórdenes cerebrales (6, 7, 9, 22), principalmente en pacientes neuroquirúrgicos (8), la morbimortalidad disminuye en la medida en que se haga un correcto diagnóstico y rápido tratamiento (9).

FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis que explique el SCPS aún no está muy clara, sin embargo, una de las hipótesis más aceptadas ha sido la excesiva secreción de péptido natriurético y directa influencia neuronal sobre la función renal llevando a un deterioro de la reabsorción tubular de sodio, bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona (24) interviniendo en la acción periférica de la aldosterona sobre los túbulos renales dando como resultado hiponatremia y depleción de volumen, siendo este último el estímulo útil para la activación de barorreceptores y producción de HAD, por esta razón en la fase inicial del SCPS pueden estar elevados pero luego se normalizan (25).

Los niveles normales de HAD: 0-10 pg/ml, en pacientes con volumen contraído pueden tener valores hasta de 30 pg/ml.

En contraste la hormona antidiurética puede estar elevada en ambas condiciones, luego el péptido natriurético ejerce una acción inhibitoria sobre la secreción de HAD (26). Otros autores proponen que la secreción de HAD y el péptido natriurético auricular o cerebral pue-

www.medilibros.com

den hacer parte de un círculo regulador común en el SSIHAD y en el SCPS (30).

Estados adrenérgicos también pueden causar natriuresis (29), los niveles de estas hormonas son también elevados en pacientes con lesión cerebral; sin embargo, Beasly D en 1983 mediante la infusión de solución hipertónica en los ventrículos cerebrales de ratas se obtuvo natriuresis que persistió aún después de la denervación renal confirmando la existencia de factores natriuréticos capaces de mediar el CSPS.

¿QUÉ ES EL PÉPTIDO NATRIURÉTICO?

La familia de factores natriuréticos consiste en 3 péptidos: péptido natriurético auricular, cerebral y el péptido tipo C, los dos primeros son considerados como los principales, desde su descubrimiento hasta hoy se han considerado tienen un rol muy importante en la homeostasis del agua y en la regulación de la tonicidad del plasma, responsable del SCPS.

Smith en 1957 había propuesto la existencia de factores natriuréticos, el primero que logró identificarse fue el -28- aminoácido péptido: Péptido natriurético atrial. Se libera en respuesta a dilatación auricular, sus efectos biológicos son natriuresis, diuresis, vasodilatación y supresión de renina-angiotensina (27). Circula en el plasma con una vida media de tres minutos.

No son claramente reconocidas las áreas del cerebro relacionadas con el origen de CSPS, sin embargo, se identificó el péptido natriurético cerebral en el hipotálamo y en la lámina terminalis de porcino, por lo que puede elevarse cuando estas zonas son lesionadas, por estímulo de la neurohipófisis, ahora se conoce que la concentración del péptido cerebral es 10.000 veces menos que en el corazón (28).

Niveles elevados en plasma también son asociados con vasoespasmo cerebral. Hay otras condiciones que pueden llevar a hiponatremia incluyendo función renal anormal, hipoaldosteronismo, déficit de glucocorticoide, hipotiroidismo, falla cardíaca congestiva y falla hepática (tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y síndrome del cerebro perdedor de sal.

	SCPS	SIADH
Volumen plasmático	↓	↑
Balance líquidos	Negativo	Positivo
Hipovolemia	Presente	Ausente
Peso	↓	↑
PVC	↓	↑
Hematocrito	↑	↓
Concentración plasmática de Na	↓	Normal/↓
Concentración sérica ácido úrico	Normal	↓
Relación BUN/creatinina	↑	Normal
Balance sodio	↓↓	↓
Concentración Na orina	↑	↑
Osmolalidad plasmática	↓	↓↓
Osmolalidad orina	↑ / normal	↑↑
Actividad renina-plasmática	↓	↓
Concentración de aldosterona plasmática	↓	↑
Concentración de ADH plasmática	Normal, secundario ↓	↑
Concentración de PNA	↑	Normal, secundario ↑

www.edlibros.com

A esta lista se le puede sumar la presencia de poliuria y respuesta adecuada al reemplazo de sal en el SCPS y oliguria en el SSIHAD, en uno de los pocos estudios que evalúan el volumen urinario, Mocan y col (32), en 14 pacientes con hiponatremia y meningitis logró establecer la directa relación entre oliguria y el desarrollo de SSIHAD y poliuria y el desarrollo de SCPS, ellos concluyen que la medición temprana del sodio urinario y el volumen urinario son dos patrones muy útiles en el diagnóstico diferencial.

Cuando estamos enfrentados a un paciente con hiponatremia posterior a lesión cerebral nuestra tarea es diferenciar estos dos síndromes, desafortunadamente esto es un reto clínico por la similitud en la presentación clínica.

Por ejemplo, cambios en el peso pueden ocurrir por otras razones diferentes a pérdidas de agua, cambios en parámetros como el BUN, la creatinina y el hematocrito pueden verse al-

terados en otras entidades en algunas publicaciones hablan del edema en el SIHAD, pero este también puede ocurrir por muchas otras razones.

Muchos autores (25) coinciden en que la diferencia consiste en determinar la volemia, estados de hipovolemia con balances negativos de sal hablan a favor de CSPS, el balance negativo debe exceder 2 mmol/kg de peso.

Sin embargo, algunos autores concluyen que no hay un indicador específico del volumen vascular efectivo, el estado del volumen sólo se determina por la evidente combinación de múltiples parámetros.

Partiendo de esta premisa se deben valorar síntomas y signos de depleción de volumen:

- Náuseas
- Vómito
- Apatía
- Cefalea
- Ortostatismo
- Mal llenado capilar
- Síncope
- Ojos hundidos
- Mucosa oral seca.

Recientemente reportaron el uso de presión venosa central (PVC) (31), como guía en la terapia de hiponatremia en pacientes neuroquirúrgicos, pacientes con hipovolemia (PVC menor a 5 cms de H_20) recibieron suplemento de sal e incrementaron el aporte de agua y aquellos normovolémicos (PVC 6-10 cms H_20) recibieron suplemento de sal y líquidos a mantenimiento, en aquellos hipervolémicos (PVC mayor a 10 cms H_20) sólo restricción de volumen, a los pacientes que reportó esta publicación se les realizó vigilancia estrecha de cuantificación de orina por sonda.

Otro argumento en el diagnóstico es la aparición temprana de hiponatremia después de la lesión, la aparición a los 3 días o antes pueden sugerir SSIHAD, mientras que la aparición más tardía está en el contexto de CSPS (33).

En 1991 (34) en un reporte de pacientes con hiponatremia después de HSA a quienes se dosificaron niveles de péptido natriurético auricular y cerebral mostraron valores elevados a los cinco, trece y veintiocho días asociado a periodo prolongado de hiponatremia, hay reportes que soportan que el SSIHAD puede ocurrir después de la injuria cerebral, pero prolongada hiponatremia es asociada con aumento persistente de péptido natriurético.

En un estudio prospectivo realizado con pacientes en postoperatorio de craneosinostosis recomienda clasificar a los pacientes de alto riesgo para hacer CSPS permitiendo de esta manera protegerlos con regímenes de hidratación especiales (35).

En conclusión el SCPS (figura 1) es un diagnóstico de exclusión que requiere de un estado de natriuresis con depleción de volumen y ausencia de otras causas deben excluirse entonces aquellos pacientes con casas no cerebrales de natriuresis:

- Uso de diuréticos comunes errores inherentes que conducen a alteración en la reabsorción de sodio: Síndrome de Bartter y síndrome de Gitelman.
- Estados de hipoaldosteronismo
- Fracaso renal.

www.medilibros.com

TRATAMIENTO

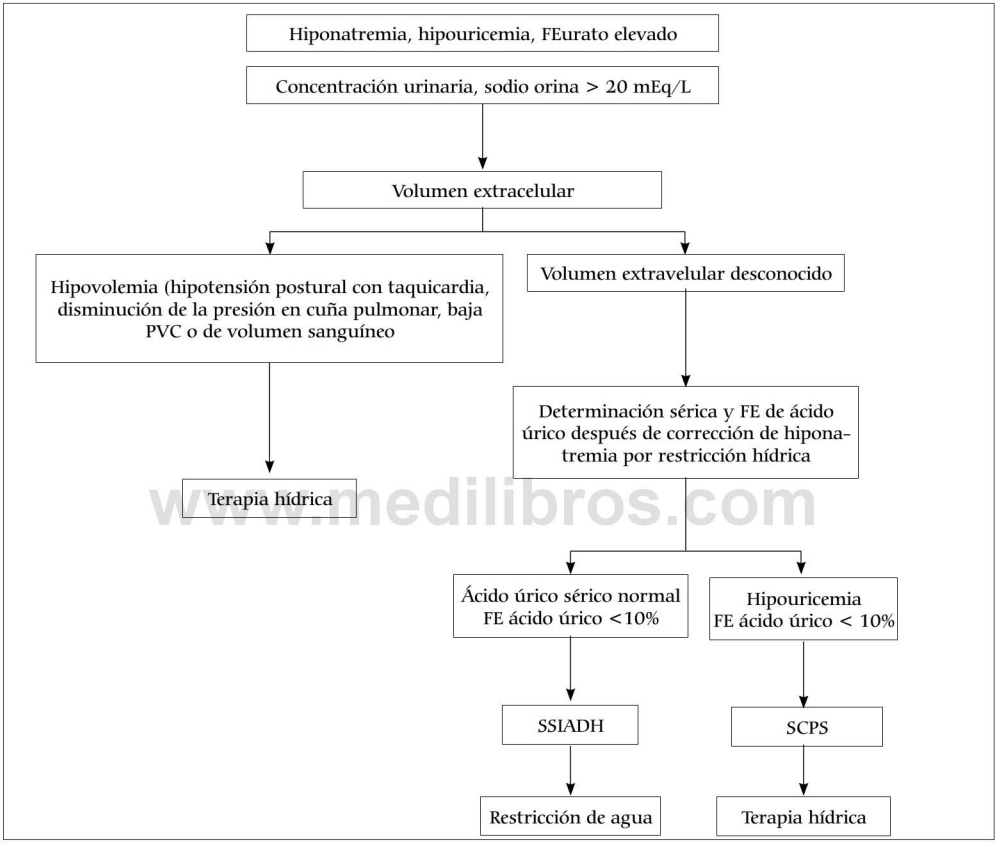
Los autores coinciden en el diagnóstico precoz y sospecha clínica en pacientes de alto riesgo, el pilar de tratamiento esta en reponer volumen en forma agresiva con SSN 0,9% (7, 17, 19, 24) con control de PVC de ser necesario (23) o con solución hipertónica de ser necesario (3%) (2, 7, 24) manteniendo siempre balances positivos de sal, aunque se prefiere la administración oral de sodio si el paciente tolera la vía oral.

Hiponatremias sobrecorregidas o corregidas muy rápido pueden llevar a mielinólisis poética y muerte, una terapéutica segura es llevar a niveles de sodio de 130 mEq/L, pero no más elevada, existe controversia acerca de si la corrección muy rápida de la hiponatremia puede provocar este trastorno o la hiponatremia por sí misma la produce. La rata de corrección prudente es no mayor de 0,7 mEq/L por hora y un máximo total día que no exceda 20 mEq/L.

Otras publicaciones (23) postulan el uso de fludocortisona por su efecto a nivel del túbulo renalactuando directamente sobre la reabsorción de sodio, es usado por algunos autores a

dosis de a 0,1 mg cada 12 horas por 10 días, algunos autores apoyan esta práctica (34), hay sin embargo quienes no están de acuerdo por mayores efectos secundarios en los que se puede incluir hipokalemia, edema pulmonar e HTA. En pacientes con anemia se recomiendan productos sanguíneos (17).

No se debe olvidar que como todo en medicina lo más importante en el plan de manejo de estos pacientes, es corregir la causa.



www.medilibros.com

Figura 1. Enfoque del SCPS.

REFERENCIAS

1. Huang et cols. Tuberculous meningitis complicated with hydrocephalus and cerebral salt wasting syndrome in a three-year-old boy. Pediatrics Infection Disease 2004; 23(9): 884-886.
2. Peters JP, Welt LG, Sims EAH, et al. A salt wasting syndrome associated with cerebral disease. Trans Assoc Am Physicians 1950; 63: 57-64.
3. Welt LG, Seldin DW, Nelson WP, et al. Role of the central nervous system in metabolism of electrolytes and water. Arch Intern Med 1952; 90: 355-378.
4. Donati-Genet PC, Dubuis JM, Girardin E, Rimensberger PC. Acute symptomatic hyponatremia and cerebral salt wasting after head injury: an important clinical entity. J Pediatric Surgery 2001; 36(7): 1094-1097.
5. Fox JL, Falik JL Shalhoub RJ. Neurosurgical hyponatremia: The role of inappropiate antidiuresis. J Neurosurgery 1971; 34: 506-514.
6. Wijdicks EFM, Vermeulen M, Hijdra A, et al. Hyponatremia and cerebral infarction inpatients with a ruptured intracranial anerysm: Is fluid restriction harmful? Ann Neurology 1985; 17: 137-140.
7. DiringerM, Landenson w, Borel C, Hart GK, Kirsch JR, Hamley DF. Sodium and water regulation in a patient with ce-

rebral salt wasting. Archivs Neurology l989; 46: 928-930.
8. Vingergoets F, de Tribolet N. Hyponatremia hypo-osmolarity in neurosurgical patients "appropriate secretion ADH" and "Cerebral salt wasting syndrome". Acta neurchir 1988; 91: 50-54.
9. Haesaka JK, Gupta S, Fishbane S. Cerebral salt-wasting syndrome: does exist? Nephron 1999; 82(2): 100-109.
10. Cort JH. Cerebral salt wasting. Lancet 1954; 1: 752-754.
11. Schwartz WB, Bennet W Curelop S, et al. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 1957; 23: 529-42.
12. Cooper WC, Green IJ, Wang S. Cerebral salt wasting associated with Gullain-Barre syndrome. Arch Intern Medicin 1965; 116: 113-119.
13. Goldberg M, Handler JS. Hyponatremia and renal wasting of sodium in patients with malfunction of the central nervous system. New England J Medicin 1960; 263: 1037-1043.
14. Wise BL. Inappropriate secretion of ADH cause by obstruction of ventriculoatrial shunts. J Neurosurgery 1968; 28: 429-433.
15. Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, et al. Hyponatremia in intracranial disease: Perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SSIADH). Neurosurgery 1981; 55: 938-941.
16. Wijdicks EFM, Vermeulen M, ten Haaf J, et al. Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. Ann Neurology 1985; 18: 211-216.
17. Sivakumar V, Rajshekhar V, Chandy MJ. Management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. Neurosurgery 1994; 34: 269-274.
18. Narotan PK, Kemp M, Buck R, et al. Hiponatremic natriuretic syndrome in tuberculous meningitis: The probable role of atrial natriuretic peptide. Neurosurgery 1994; 34: 982-988.
19. Oster JR, Pérez GO, Larios O, et al. Cerebral salt wasting in a man with carcinomatous meningitis. Arch Intern Medicine 1983; 143: 2187-2188.
20. Kappy MS, Ganong CA. Cerebral salt wasting in children: the role of atrial natriuretic hormone. Adv pediatric 1996; 43: 271-308.
21. Bussmann C, Bust T, Rating D. Hyponatremia in children with acute CNS disease: SIADH or cerebral salt wasting? Childs Nerv Syst 2001; 17: 58-63.
22. OH MS, Carroll HJ. Cerebral salt wasting. We need better proof of its existence. Nephron 1999; 82(2): 110-114.
23. Celik US, Alabaz D Yildizdas D, Alhan E, Kocabas E, Ulutan S. Cerebral salt wasting in tuberculous meningitis: treatment with fludrocortisone. Ann Top paediatr 2005; 25(4): 297-302.
24. Ganong CA, Kappy MS. Cerebral salt wasting in children: the need for recognition and treatment. Am J Dis Child 1993; 147: 167-169.
25. Donati-Genet PC, Dubuis JM, Girardin E, Rimensberger PC. Acute symptomatic hyponatremia and cerebral salt wasting after head injury: an important clinical entity: Journal pediatrics Surger 2001; 36(7): 1094-1097.
26. Weidmann P, Hasler L, Gnadinger MP, et al. Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. J Clinics invest l986; 77: 734-742.
27. Espiner EA. Physiology of natriuretic peptides. J Intern Medicine 1994; 235: 527-541.
28. Minamino N, Makino Y, Tateyama H, Kangawa K, Matsuo H. Characterization of immunoreactive human C-type natriuretic peptide in brain and heart. Biochem Biophys Res Commun. 1991; **179**(1):535-542.
29. Clifton GL, Zeigler MG, Grossman RG. Circulating catecholamines and sympathetic activity after head injury. Neurosurgery 1981; 8: 10-14.
30. Berger TM, Kistler W, Berendes E, Raufhake C, Walter M. Hyponatremia in a pediatric stroke patient: SIADH or Cerebral salt wasting? Critical care Med 2002; 30 (4): 792-795.
31. Damaraju et al. Validation study of a central venous pressure based protocol for the management of neurosurgical patients with hponatremia and natriuresis. Neurosurgery l997; 40: 312-317.
32. Mocan et col. Two disturbance of water and electrolyte metabolism in patients with tuberculous meningitis: Cerebral salt wasting and the syndrome de la inappropriate antidiuretic hormone today 1995, 3: 8-l5.
33. Harrigan MR., Cerebral salt wasting syndrome: A review. Neurosurgery 1996; 38: 12-16.
34. Wolfe RR Jahoor F, Herndon DN, et al. Isotopic evaluation of the metabolism of pyruvate and related substrates in normal adult volunteers and severely burned children: Effect dichloroacetate and glucose infusion. Surgery 1991; 110: 54-67.
35. Levine JP, et al. Hyponatremia in the postoperative craniofacial pediatric patient population: a connection to cerebral salt wasting syndrome and management of the disorder. Plast Reconstr Surg 2001; 108(6): 1501-8.
36. Andrews BT et al. Cerebral salt wasting after pituitary exploration and biopsy, Neurosurgery 1986; 18: 469-471.
37. Sakarcan A, Bocchinni J, jr. The role of fludrocortisona in a child with cerebral salt wasting. Pediatrics Nephrology 1998; 12: 769-771.

www.medilibros.com

HIDRATACIÓN EN EL NIÑO DESNUTRIDO

16

María Luisa Contreras, MD

La diarrea es una de las principales causas de morbilidad en los países menos desarrollados. Una proporción significativa de los niños con diarrea son desnutridos y se asocia con un aumento en la severidad y duración de la diarrea en estos pacientes. En 1990, el número de niños desnutridos en países en vía de desarrollo era de aproximadamente 177 millones; la desnutrición contribuye a la muerte, en cerca del 60% de estos niños. Según el último informe de la Unicef "A las puertas del siglo XXI", se calcula que en América Latina más de 7 millones de niños menores de 5 años sufren de desnutrición. En Colombia, cerca del 35% de los niños menores de 5 años presenta algún grado de desnutrición (1-3).

La desnutrición se debe a una ingesta o absorción inadecuada de alimentos. La ingesta puede estar limitada por una suplencia insuficiente de alimentos, pobres hábitos alimenticios y a factores emocionales; ciertas anormalidades metabólicas también pueden causar desnutrición. Durante períodos de estrés inducido por enfermedad, infección o trauma se presenta un aumento en los requerimientos nutricionales, que sumados al estado hipercatabólico de estas entidades y una pobre ingesta pueden traer como consecuencia un estado de desnutrición (4).

El efecto negativo de la desnutrición sobre el crecimiento dependerá del tiempo, gravedad y duración del déficit nutricional. El niño menor de un año es más sensible, por su tasa de crecimiento rápido y por su vulnerabilidad a la diarrea y a otras enfermedades infecciosas (4).

La supervivencia del niño desnutrido con diarrea es limitada debido al déficit calórico e hidroelectrolítico, ya que se dificulta la adaptación y recuperación al proceso de enfermedad, en comparación con un niño sano (4, 5).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA DESNUTRICIÓN

El diagnóstico nutricional debe incluir cuatro aspectos importantes:
1. Etiología
2. Duración
3. Intensidad
4. Clínica.

Etiología

- Primaria: Producida por la oferta insuficiente, inadecuada, desequilibrada o incompleta.
- Secundaria: Alteraciones orgánicas o fisiológicas existentes que interfieren con la ingesta, digestión, absorción, asimilación o excreción de nutrientes.
- Mixta: Cuando existen componentes primarios y secundarios.

Duración del tiempo de evolución

- Aguda: Se caracteriza por bajo peso para la talla (emaciación).
- Crónica: Evolución lenta y progresiva, déficit de talla para la edad (>5%), detención del crecimiento.

Intensidad

Para determinar la intensidad del estado nutricional se utiliza la clasificación de Welcome que combina parámetros clínicos y antropométricos (5).

Peso	Edema	
(% Del estándar*)	Presente	Ausente
60 – 80	Kwashiorkor	Peso bajo
> 60	Kwashiorkor - Marasmo	Marasmo

*Estándar: Percentil 50 del NCHS

Clínica

- Kwashiorkor: Es de carácter multifactorial, asociado a la carencia de nutrientes específicos, acción de toxinas, procesos infecciosos, presencia de radicales libres, acción del efecto de ferritina libre y los cistenil leucotrienos. Se caracteriza por la presencia de edemas y déficit proteico.
- Marasmo: La causa principal es el aporte insuficiente de energía, representa un estado de adaptación a la nutrición inadecuada, con pérdida progresiva de la masa muscular y tejido adiposo.

Figura 1. Paciente con Kwashiorkor.

FUNCIÓN RENAL EN EL PACIENTE DESNUTRIDO

La desnutrición en el niño tiene un amplio espectro clínico en la desnutrición grave, definida como la pérdida de más del 40% del peso corporal esperado para la edad del paciente, en sus dos formas clínicas Marasmo y Kwashiorkor, en donde con mayor frecuencia se presentan los cambios en la composición orgánica y los ajustes de los mecanismos renales presentes en la desnutrición (6).

LÍQUIDOS CORPORALES

La deficiencia nutricional crónica implica la desnutrición de tejidos metabólicamente activos que dejan agua libre en forma proporcional al déficit de tejido muscular, grasa y esqueleto. El contenido de agua corporal de un niño desnutrido es similar al de un niño sano de menor edad, con una masa corporal equivalente. El exceso de agua afecta por igual los espacios intracelular y extracelular (9).

Iones intracelulares

El hallazgo principal es el aumento del contenido total de agua, sodio y cloro. Estos cambios son menos marcados en niños edematosos con deshidratación. En niños desnutridos, la depleción de potasio en una característica común, esta reducción del potasio corporal es en parte un reflejo de la disminución de la masa muscular y de la deficiencia específica por pérdidas aumentadas o ingesta deficiente. Las bajas concentraciones de potasio intracelular promueven la retención de sodio y agua, reducen la contractilidad miocárdica y afectan el transporte de iones a través de las membranas celulares (9).

La deficiencia de magnesio es común en pacientes con desnutrición proteica-calórica y a este hecho se atribuye también los signos neurológicos y electrocardiográficos presentes en la desnutrición. La deficiencia de magnesio favorece la pérdida de potasio (8, 9).

Los fosfatos orgánicos e inorgánicos también se encuentran marcadamente disminuidos en la desnutrición crónica (10).

Iones extracelulares

En la desnutrición grave, la hiposmolaridad está en relación con la hiponatremia y es signo del mal pronóstico. La concentración de sodio está disminuida a nivel extracelular. El descenso en el suero es moderado y se produce por un factor dilucional al aumentar el volumen del líquido extracelular con niveles que con frecuencia oscilan entre 130 y 135 mEq/L. El sodio intracelular aumenta paralelamente con la reducción del potasio intracelular. La tendencia a la retención de sodio contribuye a la formación de edemas relacionada con la hipoalbuminemia (7).

Las concentraciones de calcio sérico están bajas, el calcio iónico también se reduce y a ello se deben las convulsiones observadas en este

trastorno. Es común niveles bajos de magnesio en niños desnutridos con diarrea (10).

El cobre y el zinc también se encuentran deficientes en la desnutrición calórica-proteica. La deficiencia de zinc en niños desnutridos y en especial con diarrea, se asocia con prolongación en los estados diarreicos y alteración mayor en la tasa de crecimiento (10).

Figura 2. Paciente con Marasmo.

www.medilibros.com

MECANISMOS HOMEOSTÁTICOS RENALES

La estructura y función del riñón se ha observado en niños con desnutrición; los cambios que principalmente se observan son un defecto en los mecanismos de concentración de la orina, disminución de la tasa de filtración glomerular y disminución del flujo plasmático renal (6, 7, 9).

En niños desnutridos con deshidratación aguda secundaria a diarrea es infrecuente encontrar oliguria.

El proceso de filtración glomerular implica diversos factores que están alterados durante la desnutrición crónica; entre ellos la masa renal, la superficie de filtración glomerular, la permeabilidad capilar, flujo renal plasmático y las presiones hidrostática, oncótica e intratubular (5).

La reducción del gasto cardíaco y de la presión arterial sistémica observada durante la desnutrición provoca una disminución de la presión hidrostática glomerular y de la velocidad de filtración glomerular; sin embargo, la reducción de la concentración de proteínas plasmáticas también baja la presión oncótica, lo cual favorece la filtración glomerular (9).

La reducción en la velocidad de filtración glomerular (VFG) resulta ser un mecanismo de defensa del volumen del líquido extracelular ante una reducción de la capacidad de concentración renal. La renina puede ser activada in situ a angiotensina I y II, lo que produce vasoconstricción de la arteriola aferente y reducción de la VFG como respuesta autorreguladora.

La falta de oliguria ante la deshidratación aguda en la desnutrición crónica existe con una función de concentración renal anormal. Estos pacientes conservan su capacidad para diluir la orina y para excretar agua, pero tienen un defecto en la concentración renal. Este defecto debe considerarse de tipo funcional, ya que desaparece con la repleción nutricional. Estudios sugieren que la disminución del depósito de urea en la médula renal constituye la causa del defecto de la concentración renal durante la desnutrición (9).

NEFROPATÍA HIPOCALÉMICA

La mayoría de los niños desnutridos con deficiencia crónica de potasio presentan alteraciones renales que son potencialmente reversibles, lo cual sugiere que se trata de mecanismos adaptativos. Sin embargo, en casos de mayor duración o en aquéllos en que las pérdidas de potasio son persistentes, se encuentran alteraciones renales acentuadas (5, 9).

Esta nefropatía, denominada nefrosis kaliopénica, se caracteriza por la vacuolización del epitelio tubular proximal con glomérulos normales, de características reversibles (5).

PAUTAS DE MANEJO DE LA DESHIDRATACIÓN

La mayoría de los signos para valorar la deshidratación son poco confiables en el niño con desnutrición severa, lo que hace difícil determinar la severidad de la misma. Hallazgos físicos como el signo del pliegue cutáneo y el enoftalmos pueden estar falsamente presentes en los niños desnutridos, principalmente en aquellos con marasmo (9).

Los pacientes con desnutrición leve a moderada y los marasmáticos pueden manejarse de igual manera que los pacientes eutróficos deshidratados, idealmente de manera ambulatoria. Por el contrario, en los niños con desnutrición severa es conveniente practicar el proceso de hidratación de manera intrahospitalaria, debido a inestabilidad metabólica (8, 9).

Los niños con desnutrición severa deben, en lo posible, ser hidratados por vía oral. La rehidratación endovenosa se restringe a pacientes en choque hipovolémico, ya que debido a su baja reserva cardiovascular, la infusión endovenosa causa fácilmente sobrehidratación y falla cardíaca (7).

Debido a que los desnutridos severos son deficientes en potasio y excretan menos sal y agua como resultado de los cambios en los mecanismos renales que incluyen reducción en la filtración glomerular y disminución en la capacidad de concentración de la orina, las sales de rehidratación oral (SRO) estándar que contienen 90 mEq/L de sodio pueden producir hipernatremia y sobrehidratación en el paciente severamente desnutrido (7).

Recientemente, varios estudios clínicos documentaron que las soluciones hiposmolares, que contienen concentraciones menores de sodio y glucosa, son mejores que las SRO estándar. La solución recomendada por la OMS para los niños con desnutrición severa recibe el nombre de ReSoMal, contiene 45 mEq/L de sodio, 40 mEq/L de potasio, 70 mEq/L de cloro, 7 mEq/L de citrato y 22,5 gramos de glucosa por litro. Contienen además magnesio, zinc, calcio para corregir las deficiencias de estos minerales. Su osmolaridad es de 300 mOsmol. La baja osmolaridad promueve la absorción intestinal de sodio y agua. El vaciamiento gástrico de las SRO hiposmolares en mejor, además la absorción completa de glucosa reduce el riesgo de diarrea osmótica, comparado con las SRO estándar (6-8).

Entre las precauciones especiales sugeridas por el programa para el control de las enfermedades diarreicas de la OPS/OMS para el paciente con desnutrición están las siguientes: Rehidratar al desnutrido por vía oral o por sonda nasogástrica con un volumen entre 70 y 100 ml/kg en un tiempo aproximado entre 10 y 12 horas. Iniciar con 5 cc/kg cada 30 minutos por 2 horas y valorar al niño cada 30 minutos (8).

El suero oral se suspende por:

- Aumento de la frecuencia respiratoria y cardíaca
- Aumento del edema
- Distensión abdominal
- Vómito persistente.

La rehidratación endovenosa está indicada en el paciente con colapso circulatorio, y se realiza con el propósito de mejorar la circulación y expandir el volumen extracelular. En estos pacientes debe hacerse monitoreo continuo vigilando la aparición de signos de sobrehidratación. Si no hay mejoría a pesar del tratamiento, se debe asumir que el niño presenta choque séptico y se inicia manejo con coloides: albúmina al 20% a 0,5 gr/kg/dosis o plasma a 10 cc/kg/dosis, para infusión en 2 o 3 horas, vigilando signos de sobrecarga y si es necesario colocar furosemida a 1 mg/kg/dosis (8). Se estabiliza y se reinicia el SRO por sonda nasogástrica.

www.medilibros.com

Es fundamental la reanudación de la alimentación 2 a 3 horas después de haber comenzado la hidratación, ofreciendo preferencialmente alimentos líquidos en forma lenta al comienzo; importante evitar en la realimentación la administración de sobrecargas de proteínas o calorías en los dos primeros días para que no ocurra intolerancia (8).

La mayoría de los pacientes desnutridos, aun con diarrea toleran y asimilan la leche y otros productos lácteos. En casos de intolerancia, será necesario utilizar otras fuentes de proteínas (5).

La suplencia de zinc debe considerarse en el manejo del niño con diarrea, ya que previene el aumento en la alteración de la tasa de crecimiento del niño desnutrido, además de acortar la duración de la diarrea ya que promueve la eliminación de los agentes patógenos de la luz intestinal (10).

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other health workers. Genova: WHO 1999: 1-36.
2. United Nations Children's Foundation. The state of the world's children 2002. New York: UNICEF 2002.
3. World Health Organization. Program for the control of diarrhoeal disease a manual for the treatment of diarrhoea. Geneva: WHO/CDD 1990.
4. Behrman R, Nelson Textbook of Pediatrics, 16th Edition. W.B. Saunders Company 2000.
5. Correa J, Gómez J, Posada R. Fundamentos de Pediatría, 2ª Edición. Editorial CIB. Colombia 2000.
6. Bhan M, Bhandari N, Bahl R. Management of severely malnourished child: perspective from developing countries. BMJ 2003; 326: 146-151.
7. Dutta P, Mitra U, Niyogi S K, Roy K, Mondal C, Bhattacharya S K. Double blind randomised controlled clinical trial of hypo-osmolar rehydration salt solution in malnourished (marasmic) children. Arch Dis Child 2001; 84: 237-240.
8. Rodríguez M, Latorre J. Temas Selectos en Pediatría, 1ª Edición. Editorial UIS. Colombia 2002.
9. Gordillo Paniagua G. Nefrología Pediátrica. Mosby/Doyma Libros Mexicana.
10. Roy SK, Tomkins AM, Akramuzzaman SM, Behrens RH, Haider R, Mahalanabis D, Fuchs G. Randomized controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladesh children with acute diarrhea. Arch Dis Child 1997; 77: 196-200.

LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS EN POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR EN NIÑOS

17

Gabriel Cassalett B, MD

El entendimiento del comportamiento de los líquidos y los mecanismos responsables en su regulación es fundamental para el manejo exitoso del postoperatorio de cirugía cardiovascular en pacientes pediátricos.

COMPORTAMIENTO DEL AGUA

Todo paciente en postoperatorio tiene sobrecarga de volumen y Este exceso de líquidos tiene varias posibles causas:

1. Hemodilución
2. Alteración de la permeabilidad capilar
3. Hormonas natriuréticas
4. Disfunción miocárdica
5. Disfunción renal.

www.medilibros.com

HEMODILUCIÓN

Al volumen que se administra durante la circulación extracorpórea (CEC) se debe agregar el volumen de líquido contenido dentro de los circuitos de CEC, que es alto comparado con la volemia del paciente. Al iniciar la CEC se produce una hemodilución importante, que ayuda a disminuir la viscosidad sanguínea y disminuye la resistencia vascular periférica para mejorar la circulación por la microvasculatura en presencia de hipotermia. Pero esta hemodilución sumada a la pérdida de proteínas dentro del circuito de CEC, entre otros, disminuye la presión coloido-osmótica al reducir la concentración de proteínas plasmáticas, promoviendo la salida de líquido del espacio intravascular al intersticio favoreciendo la aparición de edemas.

ALTERACIÓN DE LA PERMEABILIDAD CAPILAR

Con la CEC se hace pasar el volumen sanguíneo a través de una superficie extraña a temperaturas por debajo de la temperatura corporal normal, esto asociado a lesiones por el fenómeno de isquemia-reperfusión activan varios mecanismos inflamatorios, favorece la disfunción endotelial mediada por leucocitos y trastornos de la coagulación que generan cambios en el lecho vascular sistémico y pulmonar, aumentando su permeabilidad (1, 2).

Uno de los fenómenos encontrados es un aumento de la permeabilidad vascular producida por activación de mediadores de la inflamación y por el efecto de patrones de perfusión no fisiológica (flujo continuo y no pulsátil) con aumento del agua corporal total (3-6).

HORMONAS NATRIURÉTICAS

El volumen de agua corporal también tiene regulación por hormonas natriuréticas. Estas por vía indirecta aumentan la diuresis al inhibir los efectos del sistema nervioso simpático y la angiotensina II sobre la absorción del sodio en el túbulo proximal, disminuyendo la producción de aldosterona e inhibiendo el efecto de la vasopresina en el túbulo colector medular (7).

Después de circulación extracorpórea hay una disminución en los niveles séricos de hormona natriurética atrial, este descenso se ha asociado con una menor distensión auricular, lo cual podría explicar que inicialmente haya una caída en la diuresis. Los niveles se comienzan a recuperar hacia el día 3 del postoperatorio (7).

DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA

Un buen número de pacientes presentan disfunción miocárdica después de la CEC. AUn con una buena protección miocárdica hay daños en la fibra que no son detectados microscópicamente pero que tienen repercusión funcional, además hay cambios importantes en la fisiología del corazón debido a los cambios anatómicos realizados por la corrección quirúrgica.

Como respuesta a la falla cardíaca hay una elevación en la producción de factor natriurético atrial (ANP), pero por causas no bien esclarecidas Esta elevación no conlleva a un incremento en la diuresis y natriuresis. Se ha postulado que la pobre respuesta renal a los niveles altos de (ANP) sea debida a un incremento en los niveles de vasopresina, aldosterona y prostaglandinas en el riñón, que incrementan la reabsorción de agua y sodio.

Este corazón después de CEC maneja mal la sobrecarga hídrica, pequeños cambios en el volumen intravascular sobrepasan su capacidad de compensación.

www.medilibros.com

DISFUNCIÓN RENAL

Pacientes con enfermedades cardíacas pueden presentar hipoperfusión sistémica e hipoxemia. La isquemia renal sostenida lleva a hipoxemia tisular especialmente en las zonas del riñón con altas demandas metabólicas con suministro de oxígeno límite como la porción interna de la médula renal. La combinación de hipoperfusión e isquemia producirá lesiones renales más severas.

En pacientes con cardiopatías congénitas la principal causa de falla renal es la hipoperfusión. Los mecanismos por los cuales se puede producir el compromiso de la perfusión renal en pacientes con cardiopatías pueden estar determinados por la presencia de falla cardíaca, disminución del flujo sistémico por obstrucción a la salida de la aorta (coartación de aorta, interrupción del arco aórtico, estenosis aórtica) la presencia de cortocircuitos anormales como el ductus arterioso o fístulas sistémico pulmonares en forma de colaterales o creadas quirúrgicamente que disminuyen la presión diastólica comprometiendo la presión de perfusión renal.

Se considera que la falla renal es el resultado de un imbalance entre los vasodilatadores como el óxido nítrico y los vasoconstrictores potentes como la endotelina, lo cual lleva a una alteración en el flujo renal que lleva a isquemia.

Los mecanismos precipitantes de la falla renal en cirugía cardiovascular son varios (12):

1. Flujo no pulsátil de la bomba de circulación extracorpórea que incrementa los niveles de endotelina llevando a hipoperfusión renal
2. El empleo de material de contraste 48 horas o menos antes de la cirugía
3. Bajo gasto preoperatorio
4. Endocarditis infecciosa
5. Pacientes menores de 6 meses de edad
6. Bajo peso.

El tiempo de perfusión y de clamp de aorta no se ha encontrado que sea un factor de riesgo para falla renal en cirugía de corazón.

Los efectos renales de la CEC con liberación de angiotensina, renina, catecolaminas y hormona antidiurética producen vasoconstricción, disminución en el flujo renal total y redistribución del flujo intrarrenal a la médula.

Además de la alteración en el sistema de hormona natriurética, hay disminución en la excreción de agua por liberación de la hormona antidiurética (ADH). La ADH actúa aumentando la permeabilidad del túbulo colector al agua por un mecanismo de "upregulation" de las acuaporinas, la ADH además aumenta la excreción de potasio y estimula la reabsorción de sodio en todo el túbulo.

Por todos los factores anteriormente mencionados después de la CEC hay una retención de líquidos, que es más marcada en neonatos (8, 9). El recién nacido está especialmente predispuesto a presentar falla renal en el pre o postoperatorio de cirugía cardiovascular. Normalmente tienen cifras elevadas de renina que se asocian a una disminución en la rata de filtración glomerular y disminución en el flujo sanguíneo cortical. Los glomérulos corticales se encuentran inmaduros al nacimiento, así como sus túbulos.

La elevada resistencia vascular en la arteria renal aferente hace que pequeños cambios de la presión arterial puedan generar episodios de hipoperfusión renal. Solo hasta la 4ª a 6ª semana de vida postnatal la resistencia vascular renal cae a los valores del adulto (10). Es posible que éste sea un mecanismo protector por la incapacidad que tiene el riñón inmaduro para evitar perder grandes cantidades de sodio por la deficiencia que tiene el túbulo proximal de reabsolverlo (11).

La disfunción renal puede ser encontrada en el 8 a 9% de los pacientes sometidos a circulación extracorpórea. La falla renal que requiera terapia de reemplazo renal en postoperatorio de cirugía cardiovascular tiene una mortalidad que oscila entre 58% al 89%. El recién nacido es más lábil y la incidencia de falla renal no oligúrica llega hasta el 60% y anúrica al 15% (13, 14).

OTROS FACTORES

La salida del líquido del espacio intravascular produce hemoconcentración con aumento de la viscosidad sanguínea los primeros días.

El volumen dentro del espacio vascular está disminuido en muchos casos comprometiendo la perfusión tisular y alterando el proceso de cicatrización y aumentando la necesidad de transfusiones (15, 16).

El aumento del agua corporal total se extiende generalmente por 3 días, pero hay autores que sostienen que hay pacientes que demoran hasta 9 días para deshacerse del exceso de agua.

Hay factores que aumentan la salida del agua al espacio intersticial especialmente a los pulmones como el mantener una presión venosa central elevada, la disfunción del ventrículo izquierdo y el empleo de presión inspiratoria alta durante la ventilación mecánica (17).

La evaluación del estado de hidratación con el peso diario puede no ser muy precisa, ya que una pérdida de peso refleja no sólo cambios en el agua corporal total sino también pérdida de grasa corporal y tejido que contenga proteínas. Esto es especialmente notorio cuando se emplean dietas hipocalóricas en estados hipercatabólicos como son el postoperatorio cardiovascular. Por lo tanto, cuando se pierde tejido y simultáneamente se aumenta el agua corporal puede no haber cambio en el peso del paciente.

La correlación entre ganancia de agua corporal medida por impedancia bioeléctrica y el balance de líquidos diario da una aproximación confiable (18).

MANEJO DE LOS LÍQUIDOS

El manejo de los líquidos después de CEC debe estar dirigido a mantener un estado de euvolemia o un balance negativo para evitar aumentar la sobrecarga hídrica. El incremento del agua corporal total no representa un aumento en el volumen circulante o volumen vascular efectivo.

Durante los primeros tres días del postoperatorio la restricción hídrica es importante, mientras el organismo recupera la permeabilidad endotelial y comienza a movilizar el exceso de líquidos que se encuentran en el espacio extravascular.

Aunque la meta es disminuir el volumen hídrico corporal total, se debe monitorizar frecuentemente el volumen vascular efectivo por medio de medición continua de la presión venosa central buscando la presión de llenado óptima para mantener una buena perfusión periférica y tensión arterial. Otro parámetro importante de monitorizar es el comportamiento del delta de presión sistólica, que también puede servir de guía para encontrar la presión venosa central óptima para cada paciente.

La restricción hídrica cuando el paciente no ha sido sometido a CEC es menos rigurosa, ya que no hay alteración en la permeabilidad vascular, pero los cambios hemodinámicos a que es sometido el corazón lo dejan con una pobre capacidad de manejar adecuadamente un exceso de volumen intravascular.

El exceso de agua se distribuye dentro del espacio intersticial pulmonar, miocárdico, tronco y extremidades. El tronco puede contener hasta el 71% del incremento en el agua corporal total (19). En promedio se acepta que un paciente adulto puede aumentar hasta en 7 litros su agua corporal total (20).

En población pediátrica el aumento de agua en el postoperatorio inmediato (medida por análisis de impedancia bioeléctrica) ha sido reportada en 62 ± 9 % del peso prequirúrgico y de 73 ± 13% a las 3 horas de ingreso a la unidad de cuidado intensivo. También se ha visto que entre más pequeño el paciente y mayor el tiempo de CEC se incrementa más aún el agua corporal total (18, 21). La distribución del agua adicional en niños es igual a la reportada para adultos.

El agua corporal total del paciente pediátrico después de cirugía cardiovascular va a depender de:

1. Estado previo a la cirugía. En general los pacientes en falla cardíaca tienen sobrecarga de volumen por los mecanismos compensadores de la falla y por el empleo de medicamentos que retienen sodio y agua.
2. Cirugía con o sin circulación extracorpórea (CEC). Aun en pacientes que son llevados a correcciones de cardiopatías sin CEC o son sometidos a cirugías paliativas hay un incremento previo a la cirugía en el agua corporal total. El manejo del volumen intravascular en algunos corazones no es óptimo después del procedimiento quirúrgico por los cambios hemodinámicos que ocurren por ejemplo con el cierre de un conducto arterioso persistente o la creación de una fístula sistémico-pulmonar. En el primer caso el cierre de ductus crea un aumento repentino de la poscarga del ventrículo izquierdo haciéndolo muy lábil a pequeños cambios en el volumen intravascular, predisponiendo a cuadros de edema pulmonar con pequeños incrementos en la precarga. Después de la creación de una fístula sistémico pulmonar la poscarga cae de manera súbita, más marcada con fístulas de gran tamaño. Como respuesta compensatoria se presenta taquicardia, que no permite un tiempo de llenado ventricular adecuado, generando una sobrecarga de volumen en el lecho vascular pulmonar, si se aumenta la precarga de ese paciente con un volumen adicional de líquidos se puede desencadenar un cuadro de edema pulmonar o una falla cardíaca aguda. Este edema pulmonar puede ser interpretado erróneamente como secundario a una fístula grande para ese paciente.

En el transoperatorio se emplean los líquidos de mantenimiento de acuerdo al peso, con soluciones isotónicas. El cálculo de líquidos en el preoperatorio se hace de acuerdo a las necesidades metabólicas de los pacientes, se administra la cantidad de agua necesaria para metabolizar 1 kcal. Ese valor cambia de acuerdo al peso del paciente. El volumen de líquidos se calcula así:

- Hasta 10 kilogramos de peso la rata de infusión es de 4 ml/kg/hora.
- De 10 a 20 kilogramos 40 ml/hora por los primeros 10 kilogramos y 2 ml/kg/hora por cada kilogramo por encima de 10 kilogramos.
- Para mayores de 20 kilogramos 60 ml/hora por los primeros 20 kilogramos y 1 ml/kg/hora por cada kilogramo por encima de 20 kilogramos (8).

En el postoperatorio la restricción hídrica varía de acuerdo a si el paciente fue a circulación extracorpórea o no (13). En recién nacidos o lactantes menores que han sido sometidos a ayuno prolongado se recomienda emplear soluciones con dextrosa al 10% y de acuerdo a las cifras de glucometría se disminuye el aporte de glucosa. En pacientes preescolares se puede emplear soluciones con glucosa al 5% o soluciones de lactato de Ringer. El tipo de solución base depende del estado metabólico del paciente en el postoperatorio inmediato.

SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (13)

Cuando la cirugía no requirió CEC se recomienda que para las primeras 24 horas se administre el 75% de los requerimientos de mantenimiento. De estos líquidos se resta el volumen de solución salina heparinizada (3ml/hora) que se emplea para mantener la línea arterial permeable. Se aumenta progresivamente el volumen de líquidos para al tercer día estar recibiendo el 100% de los líquidos de mantenimiento. En las primeras 24 horas no se agrega sodio a la solución, sólo el que recibe por la solución heparinizada.

www.medilibros.com

- Potasio 20 meq/m^2/día.
- Calcio gluconato 25-50 mg/kg/día, máximo 1.500 mg/día
- Magnesio sulfato 25 mg/kg/día, máximo 1.000 mg/día.

Para los días subsecuentes la administración de electrolitos dependerá de los niveles séricos y de la vía oral que reciba el paciente. Cuando un paciente pueda recibir el 100% de los requerimientos hídricos calculados por su cirugía por vía oral, se suspenden los líquidos intravenosos. Esto puede pasar en muchos niños durante las primeras 24 horas.

CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

En estos pacientes la restricción hídrica es mayor y se administra en forma global sólo el 50% de los líquidos de mantenimiento calculados para su edad y patología. De este volumen se resta el volumen de solución salina heparinizada para mantener la línea arterial y ocasionalmente la línea de aurícula izquierda permeable (3 ml/hora). Se prefiere administrar cantidades pequeñas de potasio (10 meq/m^2/día), mientras se obtiene reporte de potasio y se hacen las correcciones de acuerdo a los resultados.

- Calcio gluconato 25-50 mg/kg/día. Máximo 1.500 mg/día.
- Magnesio sulfato 25mg/kg/día. Máximo 1.000 mg/día.
- Al segundo día se aumentan los aportes a 75% de los líquidos de mantenimiento.
- Al tercer día 100% de los líquidos de mantenimiento.

A medida que el paciente tolere la vía oral se disminuyen gradualmente los aportes intravenosos. En cirugías no complejas, con tiempo de CEC no prolongados esto ocurre generalmente en el primer día de postoperatorio.

En pacientes que requieran bolos de líquidos para mantener una precarga y gasto cardíaco adecuado se prefieren soluciones de cristaloides (solución salina al 0,9% o lactato de Ringer), los coloides también pueden ser empleados y se utilizan cuando el paciente es dependiente de volumen para mantener el gasto cardíaco. Las soluciones hipertónicas al 3% y 7% disminuyen la necesidad de bolos repetidos de líquidos, además parecen tener propiedades antiinflamatorias e inotrópicas que pueden ser útiles en postoperatorio de cirugía cardiovascular (22-24). La precaución con este tipo de soluciones es tener una monitoría frecuente de niveles de sodio sérico.

ALTERACIONES EN LOS ELECTROLITOS

Los electrolitos séricos también se alteran con la circulación extracorpórea. La importancia del equilibrio de los electrolitos radica en su papel en el mantenimiento del potencial de membrana, que afecta directamente la contractilidad miocárdica en el postoperatorio y el potencial riesgo de arritmias. En la figura 1 encontramos cuál es el efecto sobre el potencial de membrana del potasio y del sodio. Mientras la entrada de sodio estimula el potencial de acción, la salida de potasio y entrada de cloro inhiben el potencial de acción.

En la figura 2 vemos el diagrama de una despolarización con las diferentes fases y el electrolito comprometido en cada una de las fases. El potencial de reposo está cercano a los –90 mv dado en gran parte por el potasio intracelular, con el estímulo comienza la fase 0 con entrada rápida de sodio para que se alcance el umbral de excitación, llegando a un pico, después del cual se encuentra una meseta dada principalmente por entrada de calcio, seguida por una fase de repolarización con el inicio de la salida de sodio, continuada por entrada de potasio para llevar la membrana celular a su potencial de reposo para poder ser excitada nuevamente.

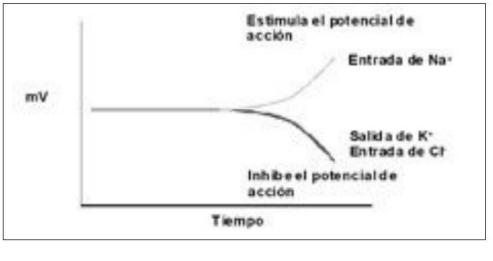


Figura 1. Efecto de sodio y potasio sobre el potencial de acción.

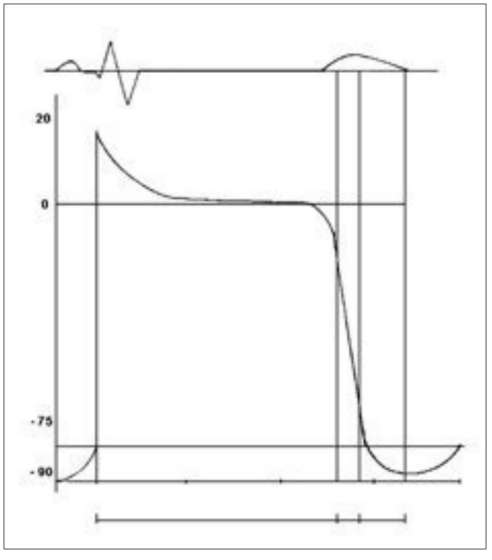


Figura 2. Fases de la despolarización.

furosemida a los bolos para evitar cambios bruscos en el volumen intravascular y electrolitos (25).

La corrección de la hiponatremia e hipernatremia es igual a la encontrada en cualquier paciente pediátrico y será discutida en el capítulo correspondiente.

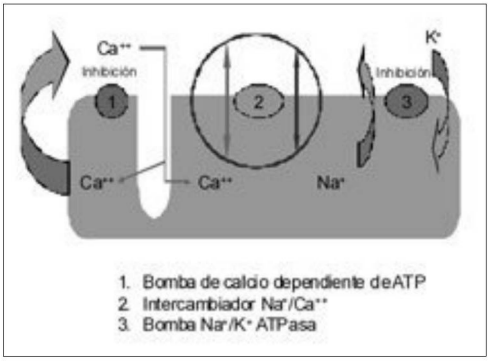


Figura 3. Cambios iónicos celulares durante hipotermia.

Sodio

Durante la CEC e hipotermia hay inhibición de los intercambiadores de sodio de membrana endotelial favoreciendo que el sodio salga al espacio intravascular, aumentando el volumen intravascular. En la figura 3 se observan los mecanismos por los cuales la hipotermia lleva a un aumento del calcio intracelular y salida de sodio del espacio intracelular.

La concentración de sodio sérico en los primeros días puede ser normal por la cantidad de sodio administrada con las soluciones para mantener el volumen intravascular durante la cirugía, también la cantidad de sodio administrada durante la CEC es importante.

Ocasionalmente se puede encontrar hiponatremia en el postoperatorio y es casi siempre dilucional. Se normaliza con la disminución del exceso de agua. En los días siguientes con el empleo de diuréticos de asa se favorece la pérdida de sodio, por lo que se recomienda su monitoría frecuente para evitar una hiponatremia importante.

Cuando se requiere de diuréticos intravenosos en pacientes hemodinámicamente inestables es más seguro emplear una infusión de

www.medilibros.com

Potasio

Muchos pacientes que en el preoperatorio tienen manejo de falla cardíaca reciben terapia con diuréticos que aumentan la excreción de potasio. Usualmente llegan con depleción de los depósitos de potasio y niveles de potasio séricos bajos. Los niveles séricos de potasio no relevan el estado del potasio corporal total.

La hipocalemia aumenta la magnitud del potencial de membrana en reposo, produciendo una hiperpolarización de la célula, lo que aumenta la diferencia entre el potencial de reposo y el umbral de despolarización haciendo que la célula sea menos sensible a estímulos excitatorios. A pesar de esto se ha demostrado que niveles muy bajos de potasio son potencialmente arritmogénicos, especialmente en postoperatorio de cirugía cardiovascular. Parece que estas arritmias son secundarias a despolarizaciones tardías debido a la prolongación del potencial de acción y al incremento en la entrada de calcio durante la repolarización. La concentración de calcio intracelular se puede aumentar más aún debido a la supresión de la actividad de la

bomba Na^+/K^+ ATPasa del sarcolema inducida por la hipocalemia, que produce un aumento de la actividad reversa del intercambiador Na^+/Ca^{2+}. (26, 27).

Durante la cirugía cardiovascular la sangre pasa por los rodillos de la máquina de extracorpórea favoreciendo la lisis de glóbulos rojos con salida de potasio, pero la liberación de catecolaminas endógenas y administración catecolaminas exógenas estimulan la excreción de potasio por los túbulos renales.

Los requerimientos usuales de potasio en lactantes son de 2-3 meq/kg/día y de 1-2 meq/kg/día para escolares. Estos requerimientos se incrementan con el empleo de diuréticos. Se corrigen después de cirugía cardiovascular niveles de potasio séricos inferiores a 3,5 meq/lt. Estos pacientes deben recibir infusiones de potasio de 0,3 a 0,5 meq/kg para administrar en 1 hora y se repiten de acuerdo a la respuesta.

Si los niveles de potasio se encuentran por debajo de 3 meq/lt el riesgo de arritmias es alto y se debe dejar una infusión continua de 0,3 a 0,5 meq/kg/hora hasta que los síntomas desaparezcan y después dejar correcciones de acuerdo a los niveles de potasio sérico. Los pacientes con infusión continua deben tener monitoría horaria de niveles séricos de potasio (8).

La hipercalemia es poco frecuente en postoperatorio de cirugía cardiovascular y cuando se presenta está usualmente asociada a falla renal o a la administración de potasio. Si los niveles de potasio se mantienen muy altos se disminuye el potencial de reposo de la membrana celular, esto produce que se abra un menor número de canales de sodio, con menor entrada de sodio y una elevación más lenta de la fase 0 del potencial de acción. Se acelera la repolarización y la duración del potencial de acción se acorta. La hipercalemia severa se asocia con bloqueo de la conducción sino atrial y atrioventricular, produciendo una bradicardia severa, ritmos de escape y eventualmente asistolia (8).

Calcio

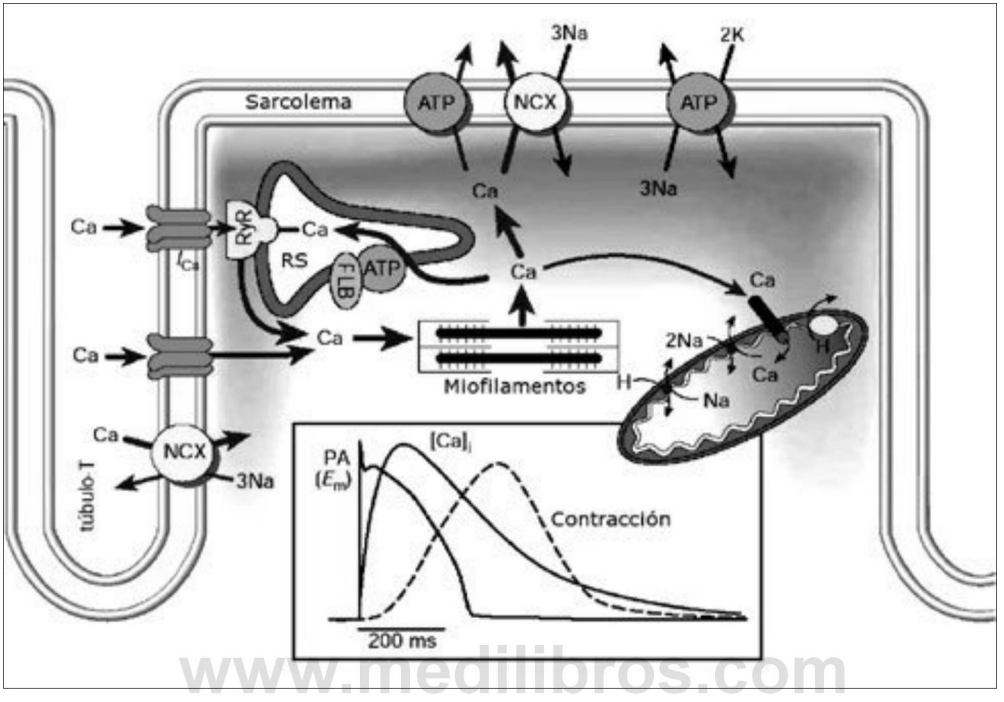
Se encuentra distribuido entre el compartimiento intra y extracelular, es vital para el acople excitación-contracción de las células del músculo miocárdico, esquelético y para el músculo liso de la vasculatura periférica. En la figura 4 se pueden apreciar las diferentes vías por las que el calcio entra a la célula para que se pueda realizar una contracción efectiva, también se aprecian las vías por las que el calcio es removido y secuestrado durante la diástole.

El calcio ionizado que es la fracción fisiológicamente activa se encuentra normalmente en un margen muy estrecho entre 1.1 y 1.3 mmol/lt. Cambios bruscos en la concentración del calcio ionizado se pueden ver después del empleo de derivados sanguíneos preservados con citratos debido a que éste se combina con el calcio ionizado libre. La hemodilución producida por la CEC produce frecuentemente una hipocalcemia severa (28). Después de la CEC hay una caída importante en el calcio ionizado que es contrarrestado por un incremento en la liberación de hormona paratiroidea, pero pacientes con síndrome de DiGeorge pueden hacer hipocalcemias severas por su incapacidad de aumentar la hormona paratifoidea (8).

La hipocalcemia prolonga el intervalo QT, pero no aumenta la dispersión ventricular del QT. Pero los pacientes con síndrome de QT prolongados e hipocalcemia tienen un riesgo mayor de arritmias ventriculares. Todos los pacientes con un calcio ionizado < 0,8 mmol/lt van a presentar alteración de la contractilidad miocárdica, disminución de la resistencia vascular periférica, hipotonía y alteración en las pruebas de coagulación. La hipercalcemia puede empeorar la toxicidad del digital, aumenta la resistencia vascular periférica, con una caída en el índice cardíaco (28).

La corrección de la hipocalcemias se puede hacer en bolos o en infusión continua. El efecto de los bolos es transitorio y si la hipocalcemia es severa se debe continuar con una infusión. Se puede emplear cloruro de calcio al 10% 0,3 a 1,3 ml/kg/hora o gluconato de calcio al 10% a una dosis inicial de 0,5 ml/kg. La infusión de cloruro de calcio se debe suspender cuando se alcanzan niveles de calcio ionizado normales. Los niveles de calcio ionizado deben ser los empleados para seguir el calcio y hacer su corrección. Los niveles séricos de calcio total pueden inducir a diagnosticar hipocalcemia inexistentes.

www.medilibros.com



www.medilibros.com

Figura 4. Flujo de calcio en la contracción.

Magnesio

Es un ión que está involucrado en la regulación de muchos canales iónicos y reacciones de fosforilación. El magnesio juega un papel importante en el funcionamiento de muchos tejidos excitables, incluyendo el corazón. Niveles bajos de magnesio se asocian con un incremento en la incidencia de arritmias cardíacas (29, 30). Sus niveles séricos normales son de 1,7-2,7 mg/dl y los niveles de magnesio ionizado son de 0,4 a 0,6 mmol/lt.

La hipomagnesemia peri y postoperatoria es generalmente multifactorial (pobre ingesta, aumento de pérdidas renales, uso de catecolaminas que aumentan su salida de la célula, hemodilución, hemofiltración). Es un electrolito que colabora con la estabilización eléctrica de la membrana celular. Niveles bajos de magnesio ionizado se han asociado con un incremento en la mortalidad de pacientes críticamente enfermos.

Los requerimientos diarios de magnesio son de 5-10 mg/kg/día. La dosis usual después de CEC para prevenir arritmias es de 25-30 mg/kg. Ante la presencia de arritmias inducidas por hipomagnesemia se debe continuar con una infusión de 15 mg/kg/hora por 6 a 12 horas.

TERAPIAS DE REEMPLAZO RENAL

Hemofiltración (11)

Cuando no ha sido posible el control de los líquidos por medio de medidas médicas es necesario instaurar sistemas para la eliminación del exceso de líquidos, para ello la terapia más empleada actualmente es la hemofiltración. Es la técnica más recientemente incorporada al manejo de pacientes en postoperatorio de corazón, en los cuales se requiere la remoción principalmente de líquidos. Cuando existen alteraciones ácido-básicas o electrolíticas impor-

tantes la terapia de reemplazo renal indicada es la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

En el paciente pediátrico la modalidad más empleada es la hemofiltración veno-venosa con la utilización de una bomba de rodillo para impulsar la sangre. Se puede utilizar en pacientes de 2 kilogramos de peso en adelante. Su mayor utilidad es para el manejo de hipervolemia en falla renal oligúrica y no puede emplearse en pacientes hipotensos. Nunca debe ser un procedimiento de urgencia y debe anticiparse cual paciente la va a requerir. Cuando existe compromiso hemodinámico importante al iniciar la hemofiltración la posibilidad de éxito del procedimiento disminuye notoriamente.

Hay una tabla para escoger el tamaño del catéter de acuerdo al peso del paciente. Para pacientes recién nacidos y lactantes menores se debe emplear un catéter 7 F de doble lumen, idealmente colocado por vía femoral.

Tamaño del paciente (kg)	Acceso vascular
2.5 – 10	6,5-7,0 F doble luz (10 cm)
10 – 20	8 F doble lumen (15 cm)
> 20	10 F o mayor doble luz (20 cm)

Para evitar la formación de trombos en el hemofiltro los pacientes deben anticoagularse, se puede utilizar anticoagulación sistémica o regional. En postoperatorio de corazón o con coagulación intravascular diseminada se prefiere la anticoagulación regional para disminuir los riesgos de sangrado masivo.

Anticoagulación. La dosis de heparina de inicio es de 75 unidades/kg de peso y se continúa con una infusión de heparina que varía de 25 unidades/kg para mantener un tiempo activado de coagulación (ACT) entre 170 y 200 segundos o llevar el PTT una y media veces el valor inicial, cuando se emplea anticoagulación regional se administra protamina por vía de entrada al paciente (postlavado). La duración del filtro puede disminuir cuando se emplea la anticoagulación regional.

Prelavado. Corresponde al volumen de líquidos que se administran antes del filtro y sirven para mejorar el aclaramiento de solutos. Su volumen varía de 100 a 200 ml/hora y se utiliza generalmente solución salina. Puede aumentar la duración del filtro. El flujo de sangre varía de 6 a 9 ml/kg/min o el 8% del volumen sanguíneo total. La rata de filtración recomendada es aquella que produzca un cambio del 50% del agua corporal total en 24 horas y son como se muestran en la siguiente tabla:

Tamaño del paciente (kg)	Máxima rata de filtración (ml/hora)
< 8,5	250
8,5-20	500
> 20	2000

Hemodiafiltración. Para mejorar el aclaramiento de solutos se puede agregar un líquido de diálisis colocado en contracorriente con el flujo sanguíneo, se emplean las soluciones estándar de diálisis peritoneal al 1,5%. El flujo que se emplea es de 2 a 3 veces el flujo sanguíneo calculado para obtener los mejores resultados. Se puede hacer hemodiafiltración de manera permanente o sólo por unas horas diarias. Hay que sumar el volumen de diálisis al ajustar el volumen de salida del filtro.

La hipotermia es un problema frecuente especialmente en pacientes pequeños, se recomienda el empleo de mantas térmicas o intercambiadores de calor para mantener la temperatura del paciente. El evitar las pérdidas de calor por el filtro envolviéndolo en papel de aluminio, con una fuente de calor cercano es un método que puede ser útil para disminuir las pérdidas excesivas de temperatura.

La acidosis metabólica severa secundaria a la pérdida del bicarbonato por el filtro debe ser tratada de manera vigorosa para evitar complicaciones cardiovasculares derivadas de la acidosis, ya que el pH llega rápidamente a valores por debajo de 7,0. Por lo general iniciamos una infusión de bicarbonato por el postlavado a 1 meq/kg/hora y se titula la dosis de acuerdo a lo reporte de gases arteriales.

El momento de suspender la terapia es cuando la función renal se haya recuperado, o la indicación de la terapia de reemplazo renal, que en postoperatorio de corazón es generalmente oligoanuria, haya desaparecido y sea fácil el manejo de los líquidos.

CONCLUSIÓN

Los líquidos corporales sufren cambios en su distribución y volumen con la circulación extracorpórea. Se activan varios mecanismos inflamatorios y antiinflamatorios que aumentan la permeabilidad capilar en todo el organismo y después de CEC hay una sobrecarga de volumen que se prolonga durante los 3 primeros días después de la cirugía. Esta sobrecarga de volumen puede exagerarse al emplear en el postoperatorio una presión venosa central elevada y presión de la vía aérea alta, que además pueden comprometer la función pulmonar los primeros días.

La disfunción renal y cardíaca son complicaciones que pueden aumentar la retención hídrica y aumentan la morbimortalidad. El manejo hídrico se orienta a disminuir los ingresos y aumentar la salida de líquidos durante los primeros días, sin descuidar el mantener un volumen vascular efectivo adecuado para mantener una perfusión periférica óptima. Los desequilibrios electrolíticos deben ser corregidos rápidamente, ellos afectan la contractilidad miocárdica y algunos aumentan el riesgo de arritmias potencialmente fatales.

La hemofiltración o hemodiafiltración son una modalidad de terapia de reemplazo renal efectiva empleada en las unidades de cuidado intensivo para la remoción de líquidos en pacientes oligoanúricos.

REFERENCIAS

1. Chang AC. Inflammatory mediators in children undergoing cardiopulmonary bypass: Is there a unified field theory amidst this biomolecular chaos? Pediatr Crit Care Med 2003; 4: 386-387.
2. Chew MS, Brandslund I, Brix-Christensen V, Ravn HB, Hjortdal VE, Pedersen J, Hjortholm K, Hansen OK, Tonnessen E. Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 2001; 94: 745-753.
3. Goldstein SL, Chang AC. Fluid Balance after cardiac surgery: Is fenoldopam an answer? Pediatr Crit Care Med 2006; 7: 89-90.
4. Costello JM, Thiagarajan RV, Dionne RE, Allan CK, Booth KL, Burmester M, Wessel DL, Laussen PC. Initial experience with fenoldopan after cardiac surgery in neonates with an insufficient response to conventional diuretics. Pediatr Crit Care Med 2006; 7: 28-33.
5. Boldt J, Kling D, von Bormann B, Scheld HH, Hempelmann G. Resuscitation and extravascular lung fluid in cardiac surgery. Anaesthesist 1988; 37: 91-96.
6. Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PGHM, Rijnsburger ER, Veerman DP, Wisselink W, Girbes ARJ, Groeneveld ABJ. Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery. Br J Anaesth 2006; 96: 21-30.
7. Costello JM, Backer CL, Checchia PA, Mavroudis C, Seipelt RG, Goodman DM. Effect of cardiopulmonary bypass and surgical intervention on the natriuretic hormone system in children. 2005; 130: 822-829.
8. Booker P. Postoperative care. En: Pediatric Cardiac Anesthesia. Lake CL, Booker PD (eds). 4ª edición. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005; 633-653.
9. Youngberg J. Cardiopulmonary bypass in infants and children: How is it different? J Cardiothorac Vasc Anesth 1999; 13: 330-345.
10. Racusen LC, Maxwell LG, Fivush BA. Renal Function in heart disease. En: Nichols DG, Cameron DE, Greeley WJ, Lappe DG, Ungerleider RM, Wetzel RC (eds) Critical heart disease in infants and children. Mosby. St Louis. 1996; 123-142.
11. Maxvold NJ, Bunchman TE. Renal failure and renal replacement therapy. Crit Care clin 2003; 19: 563-575.
12. Asfour B, Bruker BM, Kehl HG, Frund S, Scheld HH. Renal insufficiency in neonates after cardiac surgery. Clin Nephrol 1996; 46: 59-63.
13. Cassalett G, Patarroyo MC. Líquidos y electrolitos. En: Manual de cuidado intensivo cardiovascular pediátrico. Cassalett G, Patarroyo MC (eds). Editorial Distribuna 2006; 103-111.
14. Cassalett G. Falla renal en niños en postoperatorio de cirugía cardiovascular. En: Tópicos en anestesia y postoperatorio de cirugía cardiovascular. Perafán M, Barrero D. (eds). Editorial Distribuna 2005; 103-119.
15. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Turek O, Aksoy N, Karabulut H, Demirhisar O, Alhan C. Highly positive intraoperative fluid balance during cardiac surgery is associated with adverse outcome. Perfusion 2004; 19: 85-91.
16. Heiner S, Whitney JD, Wood C, Mygrant BI. Effect of augmented postoperative fluid protocol on wound healing in cardiac surgery patients. Am J Crit Care 2002; 11: 554-566.
17. Ungerleider RM. Practice patterns in neonatal Cardiopulmonary Bypass. ASAIO J 2005: 813-815.
18. Machara T, Novak I, Wyse RKH, Elliot MJ. Perioperative monitoring of total body water by bio-electrical impedance in children undergoing open heart surgery. Eur J Cardiothorac Surg 1991; 5: 258-265.
19. Bracco D, Revelly JP, Berger M, Chiolero R. Bedside determination of fluid accumulation after cardiac surgery using segmental bioelectrical impedance. Crit Care Med 1998; 26: 1065-1070.
20. Gonzalez J, Morrisey T, Byrne T, Rizzo R, Wilmore D. Bioelectrical impedance detects fluid retention in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 111-118.
21. Yamaguchi H, Yamauchi H, Hazama S, Hamamoto H. Evaluation of body fluid status after cardiac surgery using bioelectrical impedance analysis. J Cardiovasc Surg 2000; 41: 559-566.
22. Gurfinkel V, Poggetti SR, Fontes B, Ferreira F de C, Birolini D. Hypertonic Saline Improves tissue oxygenation and reduces systemic and pulmonary inflammatory response caused by hemorrhagic shock. J Trauma 2003; 54: 1137-1145.

www.medilibros.com

23. McKinney PE, Rasmussen R. Reversal of severe antidepressant induced cardiotoxicity with intravenous hypertonic saline solution. Ann Emerg Med 2003; 42: 20-24,
24. Rocha-e-Silva R, Caneo LF, Lourenco DD, Jatene MB, Barbero-Marcial M, Oliveira SA, Rocha-e-Silva M. First use of hypertonic saline dextran in children: a study in safety and effectiveness for atrial septal defect surgery. Shock 2003; 20: 427-430.
25. Klinge J. Intermitent administration of furosemide or continuous infusion in critically ill infants: Does it make a difference. Intens Care Med 2001; 27: 623-624.
26. Tribulová N, Manoach M, Varon D. Dispersion of cell-to-cell uncoupling precedes low K^+ induced ventricular fibrillation. Physiol Rev 2001; 50: 247-259.
27. Yelamanchi VP, Molnar J, Ranade V. Influence of electrolyte abnormalities on interlead variability of ventricular repolarization times in 12-lead electrocardiography. Am J Ther 2001; 8: 117-122.
28. Murdoch IA, Qureshi SA, Huggon JC. Perioperative haemodynamic effects of intravenous infusion of calcium chloride in children following cardiac surgery. Acta Paediatr 1994; 83: 658-661.
29. Soliman HM, Mercan D, Lobo SSM, Melot C, Vincent J-L. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. Crit Care Med 2003; 31: 1082-1087.
30. Dorman BH, Sade RM, Burnette JS, Wiles HB, Pinosky ML, Reeves ST, Bond BR, Spinale FG. Magnesium supplementation in the prevention of arrhythmias in pediatric patients undergoing surgery for congenital heart defects. Am Heart J 2000; 139: 522-528.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y SUS TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS

18

Luis Carlos *Maya* Hijuelos, MD

La cetoacidosis diabética (KDA) es la complicación aguda más seria de la Diabetes Mellitus Insulino Dependiente (DMID). Esta emergencia endocrina sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos. A pesar del mayor conocimiento de la DMID, del mejor cuidado brindado a los pacientes y de los programas de educación, la frecuencia de esta enfermedad no ha disminuido y sigue siendo una entidad relativamente común. La prevalencia se ha incrementando y el número de pacientes aumenta progresivamente (1, 2, 3) y a pesar de que ésta no es muy bien conocida, en algunos estudios se reportaron 13,4 episodios por 1000 pacientes diabéticos/año (5) y en niños se han reportado ratas aproximada de 1-8% por año (45, 46). Los factores de riesgo para el desarrollo de KAD en pacientes con DMID establecida son el bajo nivel socioeconómico, falta de acceso a los servicios de salud, el pobre control de la diabetes y los desórdenes psiquiátricos (45).

La KDA sin lugar a dudas es la causa más frecuente de muerte relacionada con la diabetes, explica un 50% de éstas en los pacientes diabéticos menores de 24 años siendo la causa más común de mortalidad en los pacientes pediátricos con DMID (4). Las muertes por KAD pueden ser debidas a factores atribuibles al estado cetoacidótico, complicaciones por la enfermedad de base, los factores desencadenantes o por las anormalidades inherentes al tratamiento.

Aunque se han logrado grandes adelantos en el monitoreo y tratamiento con insulina, no hay evidencia de disminución en la mortalidad (6, 7). En los últimos 20 años la rata de mortalidad persiste en 3,4-4,6% (44). Esta mortalidad explicada por la morbilidad de base, también puede ocurrir como resultado de las arritmias inducidas por hipokalemia y edema cerebral. La mayor parte de las muertes (62-87%) son causadas por edema cerebral (47). Lo anterior hace ver la necesidad de tener un claro entendimiento de la fisiopatología de la KAD, punto crucial para una mejor aproximación terapéutica, que ayudará a disminuir un buen porcentaje de las complicaciones y muertes.

FISIOPATOLOGÍA

La KAD se caracteriza por una alteración compleja del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, resultado del déficit absoluto o relativo de insulina en combinación con niveles aumentados de hormonas contrarreguladoras (33-35). Los niveles elevados de glucagón (34, 36, 37), catecolaminas (38), cortisol (36) y hormona de crecimiento (39) tienden a sus valores normales durante la recuperación de los estados cetoacidóticos.

Las hormonas contrarreguladoras promueven vías opuestas a la insulina a nivel hepático y tejidos periféricos (33, 40, 41). Las catecolaminas y el glucagón inhiben la utilización de glucosa mediada por la insulina a nivel muscular e incrementan la gluconeogénesis y aceleran la glicogenólisis (42). Adicionalmente, las catecolaminas en ausencia de insulina, promueven la degradación de triglicéridos a ácidos grasos libres y glicerol en los adipocitos (41, 43). El glicerol se metaboliza principalmente a nivel hepático, donde es fosforilado por la glicerolkinasa y utilizado para la gluconeogénesis o neutralizado para la formación de triglicéridos. Estos ácidos grasos son captados y con-

vertidos en cuerpos cetónicos a nivel hepático. Debido al acoplamiento que hay en las vías de la gluconeogénesis y cetogénesis, estas se alteran en una forma comparable y paralela.

FISIOLOGÍA DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Entre los muchos efectos que se observan en una diabetes no controlada, los de primordial importancia son:

1. La alteración en la producción de la glucosa y su utilización, que lleva a deshidratación por diuresis osmótica.
2. La cetogénesis que causa acidosis metabólica.

Cuando la concentración de glucosa sérica sobrepasa el umbral tubular de reabsorción de glucosa (180 mg/dl), se presenta glucosuria que causa diuresis osmótica, polidipsia compensatoria y pérdidas marcadas de agua y electrolitos (sodio, potasio, cloro, fosfatos y magnesio). La hiperglicemia produce un estado hiperosmolar, con la consecuente desviación del agua del espacio intracelular al extracelular.

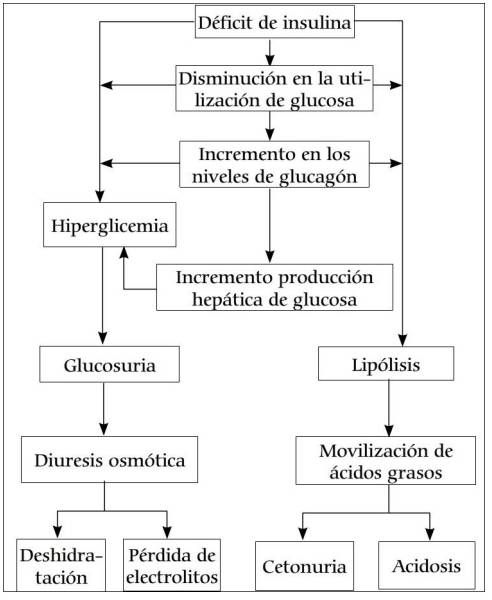
La acidosis, acompañada de disminución de flujo del lecho esplácnico causa íleo y dolor abdominal. La habilidad para compensar las pérdidas mediante la ingesta de líquidos se ve comprometida por el vómito producido, lo que empeora la deshidratación; en la medida que ésta progresa, la perfusión tisular disminuye aún más, empeorando el cuadro de acidosis, por el ácido láctico producido. La deshidratación severa lleva a alteración de la función renal y disminución de la capacidad de aclaramiento de glucosa y cuerpos cetónicos, aumentando la acidosis y la hiperglicemia. Los signos de hipoperfusión, como extremidades frías y llenado capilar retardado están presentes generalmente, pero la presión arterial se mantiene en rangos normales.

De manera similar, la sobreproducción y no utilización de los cetoácidos causan pérdida de bicarbonato que da lugar a la acidosis metabólica de anión GAP alto. En los pacientes con KAD puede coexistir algún grado de acidosis hiperclorémica (9). La $PaCO_2$ generalmente está disminuida como resultado de la compensación respiratoria al trastorno metabólico, y se correlaciona de manera linear con la concentración de bicarbonato sérico. Estudios recientes han demostrado que la medición de $EtCO_2$ puede ser útil para determinar de manera rápida la presencia de acidosis en niños con KDA (49).

Las concentraciones séricas de sodio están típicamente disminuidas debido al efecto osmótico de la hiperglicemia que atrae agua del espacio intracelular al extracelular. El cambio esperado puede calcularse teniendo en cuenta que hay disminución de 1,6 mEq/L en la concentración de sodio por cada 100 mg/dl que aumenta el nivel de glicemia por encima del valor normal (50).

Las concentraciones de potasio sérico pueden ser normales o elevadas en las fases iniciales de la KAD, debido al movimiento de potasio del espacio intracelular al extracelular estimulado por la acidosis. No obstante, los depósitos corporales de potasio están profundamente depletados, y con el tratamiento éstos pueden caer a niveles muy bajos.

FISIOPATOLOGÍA EN ESTADOS CETOACIDÓTICOS



DESHIDRATACIÓN EN KAD

La valoración y el manejo exacto de la deshidratación es una de las piedras angulares en el tratamiento de la KDA. Esta evaluación se ve complicada por la deshidratación intravascular y extravascular, la acidosis metabólica que afecta los signos clínicos de la deshidratación y el estado catabólico del paciente.

Un estudio realizado en 37 pacientes para la evaluación de la deshidratación durante los estados de KDA (51), demostró que los parámetros clínicos utilizados para el cálculo de la deshidratación en pacientes con gastroenteritis no son buenos predictores en los pacientes con KDA. Asumir que la mayoría de pacientes con KDA tiene un grado de deshidratación del 10% (6) sobreestima el verdadero grado de deshidratación. Adjudicar un grado de deshidratación de 7% parece ser razonable para basar los cálculos de rehidratación en la mayoría de pacientes (51, 52). Se presentan los signos de deshidratación: mucosa oral seca, disminución de la temperatura corporal, disminución del llenado capilar (10), taquicardia, hipotensión postural. Las pérdidas hídricas de los pacientes con KAD, pueden llevarlos a una de las formas de deshidratación hipertónica más severa.

El aumento de los niveles de glucosa sanguínea incrementa su filtración glomerular, se sobrepasa la capacidad de reabsorción tubular y permite que la glucosa aparezca en la orina en concentraciones crecientes. Esta alta concentración contribuye al aumento de la osmolaridad del filtrado que previene la reabsorción de agua y electrolitos (8), explicando así el efecto diurético tan marcado. La orina que se pierde es hipotónica y a pesar de la deshidratación persiste. El paciente se torna oligúrico, a pesar de la hiperglicemia, sólo hasta que la disminución del volumen extracelular sea tan severa que disminuya la filtración glomerular. La reducción de la Rata de Filtración Glomerular (GFR) limita la excreción de glucosa, por lo tanto, una hiperglicemia severa no sólo implica un estado cetoacidótico severo, sino también una deshidratación marcada. La concentración de glucosa sanguínea puede disminuir con la sola rehidratación sin necesidad de insulina.

La deshidratación es inevitable; cuando a las pérdidas renales se agregan la náusea y el vómito que impiden una ingestión adecuada de líquidos. La hemoconcentración y la hipovolemia disminuyen la perfusión renal, desencadenándose una falla prerrenal que empeora la situación si el paciente ya tenía un daño renal previo.

La KAD es un estado hipertónico, donde se crea un gradiente osmótico entre los espacios intracelular (EIC) y extracelular (EEC), pues la glucosa no puede entrar a la célula por la falta de insulina. Hay una severa deshidratación intracelular por el movimiento de agua del EIC al EEC. El EEC aumenta su volumen lo que puede enmascarar el verdadero estado hemodinámico del paciente (11).

Como en cualquier estado hipertónico se establecen unos mecanismos intracelulares cerebrales protectores para evitar la deshidratación intracelular (osmoles idiógenos). Estos osmoles idiógenos se forman en un intento para preservar la osmorregulación interna. En la diabetes, los responsables de este mecanismo de la osmorregulación celular parecen ser el sorbitol, sintetizado a partir de la glucosa por la enzima aldosa-reductasa, el myo-inositol y la taurina (12, 13). La presencia de estos osmoles hace que sea importante la rehidratación lenta, para disminuir el riesgo de edema cerebral. La clave del manejo está en el cuidado meticuloso y las observaciones frecuentes del estado hemodinámico. La administración cuidadosa de líquidos es importante ya que la hidratación en exceso puede contribuir al edema cerebral de los pacientes pediátricos con KDA.

Se han establecido unas cifras promedios de pérdida de agua y electrolitos durante la KAD que dependen de la severidad del cuadro y del tiempo de evolución. Estos valores deben tenerse en cuenta cuando se instaure la terapéutica, pues dan un punto de partida empírico que se debe reajustar de acuerdo al monitoreo instaurado. Las pérdidas de líquidos pueden ser de 70-100 ml/Kg, Na 5-10 mEq/kg, potasio 3-11 mEq/kg, cloro 3-10 mEq/kg y fosfato de 0,5-4 mmol/kg (14).

www.edilibros.com

LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS EN ESTADOS CETOACIDÓTICOS

	Mantenimiento	Previas
Agua	Gasto calórico	70 ml/kg (60-150)
Sodio	45 mEq/m²	6 mEq/kg (5-10)
Potasio	35 mEq/m²	5 mEq/kg (3-11)
Cloro	30 mEq/m²	4 mEq/kg (3-10)
Fosfato	10 mEq/m²	3 mEq/kg (0,5-4)

DEFINICIÓN

La KAD se diagnostica cuando hay hiperglicemia mayor de 300 mg/dl, cuerpos cetónicos en suero y orina, acidosis con pH menor de 7,3 y una concentración de HCO_3 menor de 15 mEq/L (15, 16). Se han descrito casos de KDA con niveles casi normales de glicemia, cuadro poco común en la población pediátrica (48).

El diagnóstico diferencial se hará con intoxicaciones con salicilatos y alcohol, síndrome de Reye, errores innatos del metabolismo, estados sépticos, meningoencefalitis y coma hipoglicémico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS

Los pacientes con KAD, clásicamente se presentan con vómito, sed, poliuria, debilidad y alteración del estado de conciencia. Todo paciente que llegue a la consulta con alteración del sensorio y signos de deshidratación marcada, sin causa muy aparente, tiene un estado cetoacidótico hasta que no se demuestre lo contrario. Los signos de deshidratación aparecerán según el grado de compromiso y volumen de líquidos perdidos. Hay taquicardia y generalmente la tensión arterial es normal, a menos que la depleción del volumen intravascular sea muy severa. La respiración de Kussmaul aparece como respuesta compensatoria a la acidosis metabólica y posiblemente se pueda encontrar un aliento a cetonas. Puede haber presencia de dolor abdominal que semeja un abdomen quirúrgico pero que desaparece en las primeras horas después de iniciado el tratamiento. Debe primero tratarse la KAD, antes que considerar una intervención quirúrgica.

El término coma diabético se usa cuando el paciente está inconsciente; en los otros casos, se prefiere el término de estado cetocidótico.

Además de hiperglicemia, cuerpos cetónicos y acidosis, hay otros hallazgos de laboratorio. Los niveles de amilasa pueden estar elevados, incremento que no necesariamente indica pancreatitis, dado que la isoenzima se puede originar en las glándulas salivares más que en el páncreas (18). Ocasionalmente, el incremento en la creatinina sérica es mayor que el nitrógeno ureico; valor que es sólo un artefacto debido a la interferencia del acetocetato en los analizadores cuando se utilizan ciertos métodos de medición (19). En el cuadro hemático hay leucocitosis con desviación a la izquierda, que hace que este parámetro no sea muy útil en el diagnóstico de enfermedad infecciosa agregada (6).

EL TRATAMIENTO DE LA KAD

Objetivos terapéuticos

1. Mejorar el volumen circulatorio y la perfusión tisular.
2. Disminuir la glucosa sérica y la osmolaridad plasmática a niveles normales.
3. Disminuir los niveles de cuerpos cetónicos.
4. Corregir las alteraciones electrolíticas.
5. Identificar y tratar los eventos precipitantes.

El tratamiento exitoso de la KDA depende de la corrección adecuada de la deshidratación, hiperglicemia, cetoacidosis y alteraciones electrolíticas (71), al tiempo que se reduce los riesgos de las complicaciones como la hipoglicemia, hipokalemia, falla cardíaca y el edema cerebral. Cualquier evento precipitante debe identificarse y tratarse de manera adecuada. Esta es una verdadera emergencia médica y los pacientes deben tratarse intrahospitalariamente. El tratamiento no debe limitarse sólo a la corrección de estos déficit, pues gran parte de la morbilidad y mortalidad evitables proviene de errores clínicos, no de laboratorio.

Una nemotecnia sugerida para el tratamiento es que los pacientes con cetoacidosis diabética son gente VIP (volumen, potasio e insulina).

www.medilibros.com

Muchos niños que se presentan con alteraciones leves o moderadas no requieren tratamiento en servicios muy especializados, pero aquellos con alteraciones más severas o los que desarrollan complicaciones durante la terapia pueden requerir manejo en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) pediátricas. Los pacientes menores de cuatro años, los que cursen con estado de choque, arritmias, alteración marcada del estado de conciencia, glicemias mayores a 1000 mg /dl y pH menor de 7,1, tienen un alto riesgo de complicaciones y se benefician del monitoreo mas estricto que generalmente sólo están disponibles en las UCI pediátricas.

TERAPÉUTICA CON LÍQUIDOS

Hay clara evidencia que la depleción de volumen aumenta la liberación de catecolaminas, hormona de crecimiento, cortisol al igual que renina, aldosterona y vasopresina; hormonas que tratan de preservar el volumen intravascular pero que también causan resistencia a la insulina (62, 63). El objetivo inicial de la reanimación es la repleción del volumen del líquido extracelular mediante el suministro de líquidos isotónicos que restauren el volumen intravascular, lo que a su vez disminuye los niveles de hormonas contrarreguladoras y de glucosa sanguínea (64, 72), un importante efecto de la administración de líquidos es la disminución del estímulo para la secreción de éstas. Con la reanimación hídrica los niveles de glucosa empiezan a disminuir incluso antes de la administración de insulina (64).

Debe obtenerse un buen acceso venoso, pesar al paciente y llevar un registro exacto de los ingresos y pérdidas de líquidos. Las recomendaciones que se hacen representan sólo requerimientos promedios que deben ser individualizados para cada paciente. El estimativo de líquidos debe ser cuidadoso para evitar y balancear los riesgos potencialmente catastróficos o fatales de la sobrehidratación en KDA. El objetivo inicial de la terapia con líquidos es la expansión del volumen extracelular, restaurar la percusión renal y la estabilidad hemodinámica.

El tratamiento debe empezar con líquidos isotónicos sin glucosa (15, 20) y la elección subsiguiente de los líquidos de reemplazo dependerá del estado de hidratación, nivel de electrolitos y el gasto urinario.

Si hay signos evidentes de hipovolemia, el paso inicial debe ser la administración de 20 ml/kg de cristaloides para expandir el volumen extracelular. Si la hipovolemia es severa se puede administrar más de un bolo o incluso considerar la posibilidad de coloides. La razón para el uso de los líquidos isotónicos en la reanimación inicial, es impedir una disminución demasiado rápida de la osmolaridad extracelular, lo que puede predisponer al edema cerebral.

Se tendrá en cuenta las necesidades basales, el déficit previo y las pérdidas actuales en el cálculo de líquidos a administrar. El déficit previo es del orden de 70 ml/kg, cantidad que se repondrá la mitad en 12 horas y el resto en 24 horas, hasta completar una fase de reposición de 36 horas. Los niños con KDA deben considerarse y tratarse como una deshidratación hipertónica. Los líquidos basales se administran según el gasto calórico. Los líquidos de mantenimiento se expresan en gasto calórico, pues los requerimientos de líquidos cambian en la medida que el peso aumenta. Las pérdidas se expresan por Kg de peso, pues las pérdidas permanecen relativamente constantes como función del peso corporal total.

Un aspecto importante es la pérdida continuadas por la poliuria inducida por diuresis osmótica. La falla en el ajuste de los líquidos de reemplazo puede dar lugar a retardos en la corrección del déficit de sodio, potasio y agua. La administración de solución salina hipotónica (0,45%), que es similar en composición a los líquidos perdidos en la diuresis osmótica, da lugar al reemplazo gradual del déficit tanto en los compartimientos intra como extracelular (73).

La dextrosa debe empezar a administrarse cuando la concentración de glucosa sea de 250 mg/dl. Esto puede llevarse a cabo con la administración de dextrosa al 5%, aunque en algunos casos puede ser necesario el uso de D10% AD para mantener los niveles de glucosa hasta resolver la cetonemia. Esto puede permitir seguir con el uso de insulina o la administración de esta hasta que se haya controlado la cetonemia y así evitar el cuadro de hipoglicemia.

La disminución en la concentración de glucosa y cetonas da como resultado la resolución de la diuresis osmótica; y esa reducción en el volumen urinario dará lugar a la disminución en el volumen de líquidos administrados. Una vez se haya alcanzado la estabilidad hemodinámica y el vomito se ha detenido, es seguro y efectivo pasar a la rehidratación oral.

POTASIO

Los depósitos corporales de potasio están disminuidos en la mayoría de pacientes con KAD al iniciar el cuadro clínico, aunque la concentración sérica inicial sea normal o alta (14). La hiperosmolaridad extracelular causa una desviación de agua y potasio del espacio intracelular al extracelular (76, 77). Esta desviación aumenta adicionalmente por el déficit de insulina y la presencia de acidosis y el estado de catabolismo de la proteína intracelular (78). Durante el tratamiento de la KDA con insulina y líquidos, hay típicamente una disminución en la concentración de potasio sérico, en la medida que el potasio entra al compartimiento intracelular.

Si el potasio sérico inicial es mayor de 6 mEq/l, la administración de este catión se hará a las 2-4 horas después de iniciada la terapia. Si el nivel de potasio inicial es bajo o normal el reemplazo debe empezarse inmediatamente con el inicio de la insulina. Aun en la presencia de oliguria puede ser necesario el reemplazo de potasio. No se debe administrar potasio a los pacientes anúricos, hasta que no se conozca los niveles de potasio sérico.

Se utilizan concentraciones de 20-40 mEq/L de potasio por vena periférica; las concentraciones mayores deben administrarse por un catéter central. No se recomiendan concentraciones mayores a 60 mEq/L (22). Los pacientes deben ser monitorizados electrocardiográficamente durante la terapia con potasio.

Recomendaciones de la terapia con potasio en KAD

Potasio (K+)	Dosis
Menos de 3 mEq/L	0,5 mEq/Kg/Hora
3-4 mEq/L	0,4 mEq/kg/Hora
4-5 mEq/L	0,3 mEq/Kg/Hora
Mayor de 5 mEq/L	Considerar la suspensión de potasio

FÓSFORO

El reemplazo de fosfato en KDA es discutible. Debido a la desviación del compartimiento intra al extracelular, la concentración sérica de fósforo al inicio del cuadro con KDA es normal o incluso elevada (54). La hipofosfatemia puede teóricamente alterar la perfusión tisular al disminuir los niveles de 2,3 DPG, adicionalmente, se han reportado casos de rabdomiolisis y anemia hemolítica en casos de hipofosfatemia severa en pacientes con KDA (54, 56).

Los niveles de fósforo sérico disminuyen durante las primeras horas de tratamiento en paralelo con los cambios que ocurren en la osmolaridad, glucosa y potasio. A pesar de que se conocen las consecuencias de la hipofosfatemia, la importancia de su administración no ha sido bien establecida. Es prudente su administración cuando las concentraciones de fósforo son muy bajas, por la posibilidad de que se presenten cambios fisiológicos adversos (21). Se puede administrar 0,25-0,5 mmol/kg/día en forma de fosfato de potasio. Los niveles de calcio deben monitorizarse durante la administración de fosfato por el riesgo de hipocalcemia.

MAGNESIO

La hipomagnesemia es común durante los cuadros de KDA pudiendo contribuir a la hipocalcemia (53). El déficit de magnesio durante la KDA puede ser leve y asintomático y rara vez requiere ser reemplazado. Es recomendable su monitoreo.

BICARBONATO

La administración de bicarbonato es controversial en la KAD. Se sabe que la acidosis severa puede causar hipotensión y depresión miocárdica, especialmente si el paciente cursa con hipovolemia al mismo tiempo; pero a su vez, la alcalinización rápida puede producir hipocalcemia, hipokalemia (58) y acidosis paradójica del sistema nervioso central (23, 24) (59, 60). Por lo anterior, la corrección rápida con bicarbonato no está indicada. La acidosis en los pacientes con KAD corrige lentamente con la

rehidratación y la administración de insulina. Un estudio en pacientes pediátricos no mostró diferencias en la rapidez de la corrección de la acidosis en los pacientes con KDA tratados con y sin bicarbonato (57).

La administración de bicarbonato en pacientes con KDA está asociada con un riesgo aumentado de edema cerebral (61, 79), y podría considerarse sólo en los casos de hiperkalemia severa y en los raros casos en que exista inestabilidad hemodinámica atribuible a la acidosis.

ADMINISTRACIÓN DE INSULINA

La administración de insulina se debe empezar inmediatamente después de completar la primera fase de hidratación. Hay consenso general en que en los casos de KDA la insulina cristalina debe administrarse mediante infusión continua en pequeñas dosis por bomba de infusión (74, 75).

Se utiliza la infusión continua de 0,1 U/kg/h de insulina regular o cristalina. Con estas dosis se previene la caída muy rápida de la glicemia y el potasio. Las concentraciones de insulina plasmática con estos regímenes de bajas dosis, se aproxima a las concentraciones fisiológicas de insulina (25). El objetivo es disminuir la glucosa a una tasa constante no mayor de 50-100 mg/dl/hora (15). Una caída más rápida de la glucosa disminuye de manera severa la osmolaridad sérica, pudiendo predisponer a edema cerebral. Si el nivel de glucosa no disminuye cada hora 50-70 mg/dl, el volumen del paciente debe revaluarse para asegurar su adecuada repleción. Un factor adicional puede ser un error en la preparación.

Para preparar la mezcla se utilizan 100 cc de SSN 0,45% al que se le agregan 10U de insulina cristalina (0,1U por ml). Como la dosis es 0,1U/kg/h, se administrará 1 cc/kg/h. La mezcla debe aplicarse por una vena diferente a la de los líquidos. La dosis máxima a administrar por hora es de 3 U. Generalmente no son necesarias dosis más altas, excepto en casos de sepsis o acidosis severa. En presencia de infección, la rata de disminución en la concentración de glucosa sanguínea se reduce en un 50%. Si a las 6 horas de iniciada la terapia, no hay un descenso en los niveles de cetonas o el pH es ácido, se deben aumentar las dosis sin tardanza.

Uno de los mayores objetivos en el tratamiento de la KAD es el aclaramiento completo de los cuerpos cetónicos séricos y urinarios. La glucosa plasmática casi invariablemente cae antes de que se resuelva de manera completa la cetosis. Es un error común disminuir o suspender la administración de insulina cuando la acidosis o la cetosis todavía están presentes, simplemente porque los niveles de glicemia están disminuyendo. Debe mantenerse la infusión de insulina hasta que el bicarbonato sea mayor a 16-18 mEq/l y los cuerpos cetónicos sean trazas o estén ausentes.

Cuando la glucosa sérica alcance el nivel de 250 mg/dl se debe administrar dextrosa. Pueden suceder dos situaciones:

1. Que se haya resuelto la acidosis y la cetosis, en cuyo caso se administrará D5%SS 0,45% (75 mEq/L de sodio) disminuyendo la infusión de insulina a 0,05U/kg/h.
2. Que persista la acidosis y cetosis, en cuyo caso se debe seguir la administración de insulina en iguales dosis y la dextrosa se debe infundir en las cantidades necesarias para evitar la hipoglicemia.

Basados en el Volumen de distribución (Vd) de la glucosa y la proporción a la cual disminuye, es posible aproximarse a la cantidad de glucosa que debe ser administrada. La cantidad de glucosa necesaria se puede calcular sabiendo que el Vd de la glucosa es 0,3 L/kg. Entonces, un niño de 20 kg tiene un espacio de glucosa de 6 litros. Si la glucosa cae 100 mg/dl/h esto equivale a un consumo de glucosa de 6 gramos por hora, siendo esa la cantidad que debe ser administrada (4).

La transición a la insulina subcutánea se hará cuando se cumplan los siguientes criterios:

1. Buen estado de conciencia,
2. Aceptación de la vía oral.
3. Glicemia menor de 250 mg/dl.
4. pH sanguíneo mayor de 7,3.
5. HCO_3 sanguíneo mayor 16-18 mEq/l.
6. Que no hayan cuerpos cetónicos.

www.freelibros.com

La infusión de la insulina cristalina no se debe suspender de manera abrupta, sino 1-2 horas después de iniciada la insulina subcutánea para permitir que ésta se absorba. Si el paciente es diabético conocido, se iniciará el mismo esquema que traía, se puede reajustar si hay un estado de estrés concurrente. Si el paciente es de primera vez se empezará 1 U/kg/día. La dosis total de distribuye en dos dosis día, 2/3 en la mañana y 1/3 en la noche. A su vez, las dosis individuales se dividen de la siguiente manera: en la mañana 2/3 de NPH y 1/3 cristalina y en la noche ½ de NPH y ½ de cristalina. Se deben administrar 30 minutos antes de las comidas. Los reajustes posteriores se harán de acuerdo a los niveles de glicemia medidos.

RESUMEN TRATAMIENTO ESTADOS CETOACIDÓTICOS

Se puede decir que el tratamiento de la KAD requiere de un control médico estricto y constante y de un buen juicio clínico. Los líquidos endovenosos, la insulina y el potasio deben ser siempre administrados. El bicarbonato de sodio y el fosfato son opcionales y su administración dependerá de las circunstancias que se presentan en el paciente. La insulina intravenosa no debe suspenderse hasta que no se haya resuelto la acidosis y la cetosis. El manejo fisiológico cuidadoso y racional y la observación estricta reducen substancialmente la morbilidad y la mortalidad. No olvidar que el mejor tratamiento es la prevención mediante la educación del paciente y del medio familiar.

COMPLICACIONES DE LA CETOACIDOSIS

Debe monitorizarse estrictamente al paciente, registrarse los signos vitales, el estado neurológico y el balance de líquidos. Las complicaciones pueden aparecer aun en los niños que parecen estar estables. Dentro de las complicaciones que incluso puede llevar a la muerte, tenemos la hipoglicemia, arritmias cardíacas generalmente asociadas al potasio y el más peligroso que es el edema cerebral.

EDEMA CEREBRAL

El edema cerebral es la complicación más seria en la KDA y puede ocurrir en aproximadamente el 1% de los episodios pediátricos de KDA (28, 29, 61). El desenlace no es bueno, la mortalidad alcanza el 21-24% y el daño neurológico permanente el 21-26% (29, 61).

Se puede desarrollar horas después de haber iniciado la terapia, cuando el paciente parece estar mejorando, de acuerdo a los parámetros bioquímicos medidos. La mayoría de niños con KAD tienen algún grado de edema cerebral, que puede ser leve subclínico y asintomático (26, 27) o convertirse en una complicación fatal (28).

Los pacientes con KAD pueden desarrollar signos clínicos de hipertensión endocraneana: cefalea, irritabilidad, disminución del estado de conciencia e incluso signos clínicos de herniación cerebral. En lo posible, el diagnóstico de edema cerebral debe confirmarse por TAC cerebral para descartar otras etiologías que expliquen la alteración del estado de conciencia, como los cuadros de trombosis del sistema nervioso central (75, 80).

Si sobreviene el coma o hay signos de herniación cerebral debe instaurarse una terapia agresiva. El paciente debe intubarse y ventilarse mecánicamente evitando la hiperventilación que está asociada a pobre desenlace en pacientes con KDA (70). La administración de manitol (0,25-0,5 gm/kg) puede ser efectivo (31, 32). Aun si el paciente sobrevive, puede quedar con un daño neurológico permanente.

Muchos estudios que han usado modelos estadísticos multivariados no han podido encontrar asociaciones independientes entre los factores osmóticos y el riesgo de edema cerebral (61, 65, 66). Incluso, estudios recientes sugieren que el edema cerebral pudiese ser predominantemente vasogénico y que los factores osmolares pueden jugar un papel menos importante (67). Parece haber aumento del flujo sanguíneo cerebral con alteración en los mecanismos de autorregulación cerebral (68).

Los niños con mayor riesgo de edema cerebral incluyen los que inicialmente tienen va-

lores altos de nitrógeno ureico y aquéllos con hipocapnias severas (61, 66). Un aumento no sostenido de sodio sérico durante el tratamiento también puede ser un factor de riesgo para desarrollar edema cerebral (61, 69). Las causas parecen ser la disminución muy rápida de la glucosa, hiponatremia por inadecuada rehidratación y la hipoxia tisular (28–30).

REFERENCIAS

1. Calnan M, Peckham CS. Incidence of insulin-dependent diabetes in the first sixteen years of life. Lancet 1977; 309: 589–590.
2. North AF, Gorwitz K, Suttz HA. A secular increase in the incidence of juvenile diabetes mellitus. J. Pediatrics 1977; 91: 706.
3. Stewart-Brown S, Haslum M, Butler N. Evidence for increasing prevalence of diabetes mellitus in childhood. Brit Med J 1983; 286: 1855.
4. Krane EJ. Diabetic ketoacidosis. Biochemistry, physiology, treatment and prevention. Pediatric Clinics of North America. Vol. 34. No. 4. 935, 1987.
5. Johnson DD., Palumbo PJ, Chu CP. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. Mayo Clinic proceedings 1980; 55: 83.
6. Rosenbloom AL, Hanas R. Diabetic ketoacidosis (DKA): Treatment guidelines. Clinical Pediatrics l996; 35: 261-266.
7. Dorman JS, LaPorte RE, Kuller LH. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus morbidity and mortality study: mortality results. Diabetes l984; 33: 271.
8. Gennari FJ, Kassirer JP. Osmotic diuresis. New Eng J Medicine 1974; 291: 714.
9. Adrogrue HJ, Wilson H, Boyd AE. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. N Eng J Medicine 1982; 307: 1603–1610.
10. Saavedra JM, Harris GD, Fimberg L. Capillary refilling (skin turgor) in the assessment of dehydration. AJDC 1991; 145: 296.
11. Feig PU, Mc Curdy DK. The hypertonic states. New Eng J Medicine 1977; 297: 1444.
12. Trachtman H, Del Pizzo R, Sturman JA. Taurine and osmoregulation. AJDC 1988; 142: 1194.
13. McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. New Eng J Medicine 1995; 333: 1260-1267.
14. Felig P. Diabetic ketoacidosis. New Eng J Medicine 1974; 290: 1360.
15. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: New concepts and trends in pathogenesis and treatment. Annals of Int Medicine 1978; 88: 681.
16. Sperling MA. Diabetic ketoacidosis. Pediatric Clinics of North America 1984; 31(1): 591.
17. Valerio D. Acute diabetic abdomen in childhood. Lancet 1976; 307: 66–68.
18. Vinicor F, Lehrner LM, Karn RC. Hyperamylasemia in diabetic ketoacidosis: sources and significance. Ann Int Medicine 1979; 91: 200.
19. Assadi FK, John EG, Fornell L. Falsely elevated serum creatinine concentration in ketoacidosis. J of Pediatrics 1985; 107: 562.
20. Levine SN, Loewenstein JE. Treatment of diabetic ketoacidosis. Arch Int Medicine 1981; 141: 713–715.
21. Knochel JP. The clinical status of hypohosphatemia. An update. New Eng J Medicine 1985; 313: 447–449.
22. Maya LC. Líquidos y electrolitos. En: Rojas E, Sarmiento F. eds. Pediatría. Diagnóstico y tratamiento. Celsus 1994; 63.
23. Ohman JL, Masliss EB, Aoki TT. The cerebrospinal fluid in diabetic ketoacidosis. New Eng J Medicine 1971; 284: 283.
24. Posner JB, Plum F. Spinal-fluid pH and neurologic symptoms in systemic acidosis. New Eng J Medicine 1967; 277: 605.
25. Soler NG, Wright AD. Fitzgerald M.G. Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. Lancet 1975; 306: 1221–1124.
26. Krane EJ. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. J Pediatrics 1989; 114: 166.
27. Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. New Eng J Medicine 1985; 312: 1147–1151.
28. Bello F, Sotos J. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. Lancet 1990; 336: 64.
29. Edge J, Hawkins M, Winter D. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. Archives Disease Child 2001; 85: 16–22.
30. Duck SC, Wyatt DT. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. J Pediatrics 1988; 113: 10.
31. Roberts M, Slover R, Chase H. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. Pediatric Diabetes 2001; 2: 103–114.
32. Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F. Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin dependent diabetes mellitus. Pediatrics 1982; 69: 87–90.
33. McGarry JD, Foster DW. Hormonal control of ketogenesis. Biochemical considerations. Arch Int Medicine 1977; 137: 495–501.
34. Gerich JE, Lorenzi M, Bier DM. Effects of physiologic levels of glucagon and growth hormone on human carbohydrate and lipid metabolism: Studies involving administration of exogenous hormone during suppression of endogenous hormone secretion with somastotatin. J. Clinical Investigation 1976; 57: 875–84.
35. Schade DS, Eaton RP. The controversy concerning counterregulatory hormone secretion: A hypothesis for the prevention of diabetic ketoacidosis. Diabetes 1977; 26: 596-601.
36. Kibtabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM. The efficacy of low dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. Ann Int Medicine 1976; 84: 633-8.
37. Muller WA, Faloona CR, Unger RH. Hyperglucagonemia in diabetic ketoacidosis: Its prevalence and significance. Ame J Medicine 1973; 54: 52–7.
38. Christensen NJ. Plasma norepinephrine and epinephrine in untreated diabetics during fasting and after insulin administration. Diabetes 1974; 23: 1–8.
39. Unger R. High growth hormone levels in diabetic ketoacidosis: A possible cause of insulin resistance. JAMA 1965; 191: 945–7.
40. Fleckman AM. Diabetic ketoacidosis. Endocrinologic Metab Clinics NA 1993; 22: 181–205.
41. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. NEJM 1983; 309: 159-69.

www.medilibros.com

42. DelPrato S, Gastellino P, Simonson DC. Hyperglucagonemia and insulin-mediated glucose metabolism. J Clinical Inv 1987; 79: 547-56.
43. Miles JM, Rizza RA, Haymond MW. Effects of acute insulin deficiency on glucose and ketone body turnover in man: Evidence for the primacy overproduction of glucose and ketone bodies in the genesis of diabetic ketoacidosis. Diabetes 1980; 29: 926-30.
44. Basu A, Close CF, Jenkins D. Persisting mortality in diabetic ketoacidosis. Diabetes Med 1993; 10: 282-4.
45. Rewers A, Chase A, MacKenzie T. Predictors of acute complications in children with type I diabetes. JAMA 2002; 287: 2511-2518.
46. Norfeldt S, Ludvigsson J. Adverse events in intensively treated children and adolescent with type I diabetes. Acta Pediátrica 1999; 88: 1184-1193.
47. Edge J, Ford-Adams M, Dunger D. Causes of death in children with insulin dependent diabetes. 1990-1996. Archives Dis Child 1999; 81: 318-323.
48. Cullen M, Reece E, Homko C. The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. Ame J Perinatology 1996; 13: 449-451.
49. Garcia E, Abramo T, Okada P. Capnometry for noninvasive continous monitoring of metabolic status in pediatric diabetic ketoacidosis. Critical Care Med 2003; 31: 2539-43.
50. Katz M. Hyperglycemia- induced hyponatremia calculation of expected serum sodium depression. NEJM 1973; 289: 843-844.
51. Koves I, Werther GA, Neutze J. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. Diabetes Care 2004; 27: 2485-2487.
52. Smith L, Rotta A. Accuracy of clinical estimates of dehydration in pediatric patients with diabetic ketoacidosis. Pediatric Emer Care 2002; 18: 395-396.
53. Zipf W, Bacon G, Spencer M. Hypocalcemia, hypomagnesemia and transient hypoparathyroidism during therapy with potassium phosphate in diabetic ketoacidosis. Diabetes Care 1979; 2: 265-268.
54. Fisher J, Kitbachi A. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. J Clin Endocrinology Metabolism 1983; 57: 177-180.
55. Lord G, Scott J, Pusey C. Diabetes and rhabdomyolisis. A rare complication of a common disease. BMJ 1993; 307: 1126-1128.
56. Shilo S, Werner D, Hershko C. Acute hemolytic anemia caused by severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis. Acta Haematol 1985; 73: 55-57.
57. Green S, Rothrock S, Ho J. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. Ann Emergency Med 1998; 31: 41-48.
58. Soler N, Bennet M, Dixon K. Potassium balance during treatment of diabetic ketoacidosis with special reference to the use of bicarbonate. Lancet 1972; 20: 665-667.
59. Assal J, Acki T, Manzano F. Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. Diabetes 1973; 23: 405-411.
60. Bureau M, Begin R, Berthiaume Y. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. J Pediatrics 1980; 96: 968-973.
61. Glaser N, Barnett P, McCaslin I. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. NEJM 2001; 344: 264-269.
62. Tulassay T, Rascher W, Korner A. Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones during treatment of severe diabetic ketoacidosis in children. J Pediatrics 1987; 111: 329-34.
63. Luzil L, Barrett EJ, Group LC. Metabolic effects of low dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. Diabetes 1988; 37: 1470-1477.
64. Owen OE, Licht JH, Sapir DG. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. Diabetes 1981; 30: 510-18.
65. Hale P, Rezvani J, Braunstein A. Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type I diabetes. Acta Pediatri 1997; 86: 626-631.
66. Mahoney C, Vlcek B, DelAguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. Pediatric Neurology 1999; 21: 721-727.
67. Glaser NS, Woothon-Gorges SL, Marcin JP. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. J Pediatrics 2004; 145: 164-171.
68. Vavilala MS, Roberts JS, Schenkman K. Cerebral blood flow, autoregulation and oxygenation in pediatric diabetic ketoacidosis. J Neurosurgery Anesthesiology 2004; 16: 344.
69. Harris G, Fiordalisi J, Harris W. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. J Pediatrics 1990; 117: 22-31.
70. Marcin J, Glaser N, Barnett P. Clinical and therapeutic factors associated with adverse outcomes in children with DKA-related cerebral edema. J Pediatrics 2003; 141: 793-797.
71. American Diabetes Association. Hyperglicemic crises in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26 (suppl 1): s109-17.
72. Walshausl W, Kleinberger G, Korn A. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. Diabetes 1979; 28: 577-584.
73. Hillman K. Fluid resuscitation in diabetic emergencies: our appraisal. Intensive Care Medicine 1987; 13: 4-8.
74. Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic Ketoacidosis. Med Clinics North America 1995; 79: 9-37.
75. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. NEJM 1983; 309: 159-169.
76. Adrogue HJ, Lederer FD, Suki WN. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. Medicine 1986; 65: 163-171.
77. Abramson E, Arky R. Diabetic acidosis with initial hypokalemia: therapeutic implications. JAMA 1966; 196: 401-403.
78. Beigelman PM. Potassium in severe diabetic ketoacidosis (Editorial). American J Medicine 1973; 54: 419-420.
79. Tasker RC, Lutman D, Peters MJ. Hyperventilation in severe diabetic ketoacidosis. Pediatric Critical Care Medicine 2005; 6: 405-411.
80. Daniele Pacaud JH, Hill MD, Ross C. Teaching case report. Diabetic ketoacidosis and pediatric stroke. Canadian Med Association J CMAJ 2005; 172: 327-328.

www.medilibros.com

LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS EN LA NUTRICIÓN PARENTERAL

19

José Fernando Vera-Chamorro, MD; María de la Paz Restrepo Jaramillo, MD

INTRODUCCIÓN

La nutrición parenteral (NP) es la administración de macro y micronutrientes, líquidos y electrolitos, cuando la nutrición por vía enteral es imposible por períodos largos de tiempo. La meta principal de la nutrición parenteral es administrar suficientes calorías y nutrientes para mantener el estado nutricional y promover el crecimiento (1-4).

La historia de la NP en niños se remonta al siglo XVII con la necesidad de suministrar líquidos y alimentación por vía venosa (3, 4):

Año	Evolución
1628	Sir William Harvey: describe la circulación.
1628	Giovanni Colle: primera transfusión sanguínea (66).
1843	Claude Bernard: infusión de sustancias glucosadas en animales.
1873	Hodder: inyección de leche vía endovenosa a tres enfermos con cólera.
1896	Biedl y Krauss: soluciones de dextrosa en humanos. Pasteur y Lister, permiten el uso de solución estériles más seguras.
1913	Henriquez y Anderson, hidrolizan caseína para evitar reacciones alérgicas y la suministran a una cabra.
1930	Shol AT: uso de glucosa e hidrolizado de proteínas logrando un balance positivo en niños. Emmett y Holt usan emulsiones de lípidos.
1944	Helfrick and Abelson: suministran dextrosa 50%, hidrolizado de caseína 10% y emulsión de aceite.
1960	Stanley Dudrick: uso de dextrosa hipertónica y proteínas hidrolizadas en vena cava, disminuyendo la hiperosmolaridad, evitando flebitis y trombosis.
1970	Los hidrolizados de proteínas por las reacciones alérgicas fueron reemplazados por soluciones de aminoácidos cristalinos.
1980	Introducción de aminoácidos específicos para recién nacidos y lactantes. Introducción de soluciones de vitaminas y oligoelementos para lactantes. Uso de alimentación parenteral ambulatoria.

www.medilibros.com

Definiciones

Nutrición parenteral: administración de macro y micronutrientes a través del sistema circulatorio.

Nutrición parenteral central: solución de aminoácidos, carbohidratos y grasas que se aplican por un acceso venoso de alto flujo, usualmente vena cava superior, cerca de la aurícula derecha. Esta modalidad permite la amplia variación del volumen y las concentraciones de electrolitos y glucosa de la preparación.

Nutrición parenteral periférica: es la administración de nutrientes por medio de venas periféricas, generalmente antebrazo o mano. Tiene limitaciones en cuanto al volumen y las concentraciones de glucosa y electrolitos, por esto se prefiere para apoyo nutricional, como complemento a la nutrición enteral del paciente.

Nutrición enteral parcial: proporciona un complemento al aporte realizado por vía enteral, puede incluso utilizarse de manera ambulatoria.

Nutrición enteral total: constituye el único aporte de nutrientes en pacientes con alimentación imposible por vía enteral (1-5).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la desnutrición crónica a nivel mundial es del 36%, en América Latina oscila entre el 40 y el 80% y, en Colombia, entre el 14 y el 41,4% (6). Los estudios en pacientes hospitalizados han mostrado que la prevalencia de la desnutrición hospitalaria es cercana al 30%. La prevalencia de la desnutrición aguda y de la desnutrición crónica hospitalaria ha disminuido en los últimos 25 años, sin embargo,

las cifras son aún alarmantes, con prevalencias de 25% y 27% respectivamente (7).

La malnutrición del paciente pediátrico hospitalizado se asocia a recuperaciones lentas y mayor morbimortalidad, en efecto se observa aumento de complicaciones en el 9% de los casos con desnutrición moderada y 42% en pacientes con desnutrición severa; además, estancias hospitalarias prolongadas entre 8 y 16 días y aumento aproximado de 49% en los costos intrahospitalarios (7-9).

La nutrición parenteral no es recomendada en el paciente con tracto gastrointestinal íntegro, sin embargo, en la unidad de cuidados intensivos se usa como medida de soporte en el 10% de los pacientes (10, 11).

INDICACIONES

La NP se indica cuando es imposible administrar alimentación por vía enteral o cuando se necesita un apoyo nutricional. Las indicaciones principales incluyen los niños con desnutrición crónica o aquellos que tienen alto riesgo de desarrollar desnutrición por una enfermedad aguda o por recuperación prolongada de un postoperatorio (1-4).

El tiempo de inicio de la NP depende de la edad del paciente y de su situación clínica; de este modo, a los recién nacidos de alto riesgo nutricional o quirúrgico se les debe iniciar NP entre las 24 y 48 horas después, cuando no pueden ser alimentados por vía oral o enteral; en pacientes pediátricos mayores, la NP se inicia a los 5 o 7 días; mientras que si se trata de un paciente desnutrido la NP debe anticiparse (1-4). Por otro lado, antes de decidir el inicio de NP, debe tenerse en cuenta que los costos, riesgos y complicaciones pueden ser mayores que los beneficios, por esta razón, no se recomienda el inicio de NP si se anticipa que su duración va ser menor de una semana o la posibilidad de muerte inminente del paciente (1-4).

Tabla 1. Indicaciones de la nutrición parenteral.*

Condición	Cuadro clínico
Indicaciones digestivas	
Patologías neonatales, congénitas o adquiridas	Resecciones intestinales Íleo meconial, peritonitis, atresias intestinales Gastrosquisis, onfalocele Enfermedad de Hirschsprung complicada Malrotación intestinal y vólvolus Hernia diafragmática Fístula traqueoesofágica Pseudoobstrucción intestinal Enterocolitis necrotizante
Malabsorción	Diarrea persistente y malabsorción intestinal Síndrome de intestino corto Enterostomía proximal Fístulas Linfagiectasia intestinal Algunas inmunodeficiencias Enteritis por radiación Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, Enfermedad de Crohn Colitis pseudomembranosa Pancreatitis aguda grave
Otras causas	Ascitis quilosa, quilotórax
Indicaciones extradigestivas	
Prematuridad Hipercatabolismo	Grandes quemaduras Politraumatismo Cirugías mayores Transplante de órganos Caquexia cardíaca
Falla visceral	Insuficiencia hepática o renal aguda
Cáncer	Mucositis grave
Circunstancias especiales	Anorexia nerviosa Falla hepática Fibrosis quística Sepsis

*Adaptado de referencia 1 (con permiso).

www.edicioneslibros.com

REQUERIMIENTOS

Energía

La energía es necesaria para el crecimiento y el mantenimiento del metabolismo corporal (1). Los requerimientos energéticos varían con la edad y la patología de cada paciente, generalmente en los niños que reciben alimentación enteral hay una mayor necesidad de energía dada por el consumo calórico de la actividad del tracto gastrointestinal y su crecimiento (3). El patrón de oro para la determinación del requerimiento energético es la calorimetría indirecta (medición del consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono), que ofrece cálculos exactos sobre todo en pacientes quirúrgicos, sin embargo, este método es complejo, costoso y requiere de personal entrenado, por esto, se prefiere el uso de tablas que suministran información rápida (tabla 2) (1-6).

Es importante tener en cuenta que las calorías necesarias para llegar a los requerimientos diarios de energía (RDE) deben aumentarse gradualmente durante tres a cinco días hasta llegar al objetivo calculado (1).

Tabla 2. Requerimientos diarios de energía.* Recomendada por ASPEN.

Edad (años)	Kilocalorías (kcal/kg)
RN pretérmino	90-120
< 6 meses	85-105
6-12 meses	80-100
1-7 años	75-90
7-12 años	50-75
12-18 años	30-50

*Adaptada de referencia 4.

En pacientes en quienes es necesario un cálculo más exacto, por ejemplo aquellos con riesgo quirúrgico o en cuidado intensivo, se debe calcular el gasto energético en reposo (GER), por medio de la ecuación de Harris-Benedict modificada (tabla 3) o de la tabla recomendada por la FAO (Food Agricultural Organization) (tabla 4).

Tabla 3. Ecuación de Harris-Benedict modificada.

Gasto energético en reposo (GER)
Niños: Kcal/24 horas = 66 + (13,7 x peso) + (5 x talla) – (6,8 x edad) Niñas: Kcal/24 horas = 65 + (9,6 x peso) + (1,7 x talla) – (4,7 x edad) Lactantes: Kcal/24 horas = 22 + (31 x peso) + (31 x talla)

*Adaptada de referencia 1 (con permiso).

Tabla 4. Gasto energético en reposo (GER). Recomendada por FAO.*

Edad	Kcal/kg/día
0,0- 0,5 años	53
0,5-1,0 años	56
1-3 años	57
4-6 años	48
7-10 años	40
Hombre 11-14 años	32
15-18 años	27
Mujer 11-14 años	28
15-18 años	25

*Adaptada de referencia 1 (con permiso).

Una vez calculado el GER de acuerdo a la edad por la ecuación de Harris-Benedict o por la tabla de la FAO, se debe aplicar la siguiente fórmula que incluye los factores de actividad y estrés detallados en la tabla 5:

RDE=GER + GER x (mantenimiento+actividad + fiebre +trauma + crecimiento)

RDE=Requerimientos diarios de energía en kcal/kg/día
GER=Gasto energético en reposo en kcal/kg/día

Factores: mantenimiento, actividad, fiebre, trauma o infección y crecimiento (tabla 5).

Tabla 5. Factores de actividad y estrés.*

Mantenimiento: 0,2
Actividad: 0,1-0,25
Fiebre: 0,13 por cada grado >de 38°C
Trauma simple: 0,2
Múltiples injurias: 0,4
Quemaduras: 0,5-1,0
Crecimiento: 0,5

*Adaptada de referencia 1 (con permiso)

www.medilibros.com

Ejemplo (1): calcular los requerimientos diarios de energía de un paciente de 10 años, sexo masculino, con trauma múltiple en un accidente automotor con fiebre de 39ºC.

RDE=GER + GER x (mantenimiento+actividad + fiebre +trauma + crecimiento)

GER= 40 kcal/kg/día según FAO (tabla 4)
Factores: ver tabla 5.
RDE= 40 kcal/kg/día + 40 kcal/kg/día (0,2 + 0,1 + 0,13 + 0,4 + 0,5)
RDE= 40 kcal/kg/día + 40 kcal/kg/día (1,33)
RDE= 40 kcal/kg/día + 53 kcal/kg/día
RDE= 93 kcal/kg/día

Actualmente se recomienda dar únicamente la energía necesaria para el mantenimiento del gasto energético en reposo. En pacientes neonatales en postoperatorio no se deben administrar más calorías porque la utilización de energía no aumenta sustancialmente (4). Al contrario, existen estudios que sugieren que los niños con VIH requieren un incremento de aporte de energía para el crecimiento (22).

Líquidos

El contenido de agua en el organismo se encuentra dividido en dos compartimentos mayores, el intracelular y el extracelular, este último incluye un espacio intersticial y un espacio intravascular. A medida que los niños crecen cambia la distribución del agua en el espacio intracelular y extracelular. El líquido intracelular aumenta, mientras que el extracelular disminuye, esta redistribución del agua se acompaña de mejoría de la función renal en los recién nacidos. En el período perinatal el aporte hidroelectrolítico es un factor crítico para mantener un adecuado balance de líquidos y así evitar complicaciones (67).

Los requerimientos hídricos de los niños varían de acuerdo a la edad, el peso, el estado de hidratación, la carga de solutos de los alimentos administrados, la función renal, la enfermedad de base de cada paciente y los factores ambientales que aumenten las pérdidas insensibles (1,6). Los requerimientos diarios de líquidos están establecidos según la edad y peso del paciente (ver tabla 6); algunos factores, como la fiebre, diarrea, ileostomía, fototerapia, infección o poliuria, aumentan la necesidad de líquidos, en cambio otras situaciones disminuyen los requerimientos hídricos, entre ellas están: la oliguria renal, el ductus arterioso, la displasia broncopulmonar y la insuficiencia cardíaca, esta situación dinámica del paciente exige que sea realizado un balance hídrico estricto cada 6 u 8 horas para ajustar los líquidos a las necesidades de cada paciente (1, 4, 6). Así, por cada grado de temperatura mayor de 38ºC las pérdidas insensibles se aumentan en 5 ml/kg en 24 horas. Aproximadamente 40 ml/kg/día reemplazan las pérdidas insensibles y 60 ml/kg/día reemplazan las pérdidas urinarias (1).

Tabla 6. Requerimientos diarios de líquidos.*

Peso	Cantidad
<1500 gr.	130-150 ml/kg
1500-2000 gr	110-130 ml/kg
2-10 kg	100 ml/kg.
>10-20 kg	1000 por 10 kg + 50 ml por cada kg >de 10 kg
>20 kg	1500 por 20 kg + 20 ml por cada kg >de 20 kg

*Adaptado de referencia 1 (con permiso).

www.medilibros.com

Electrolitos

Los requerimientos diarios electrolíticos como sodio, potasio y cloro se determinaron de acuerdo a las pérdidas urinarias en niños sanos y según la edad, sin embargo, en caso de diarrea, estomas, quemaduras, diuréticos y anomalías renales es necesario ajustar los electrolitos según las pérdidas (tablas 7, 8, 9 y 11) (1, 2, 4, 25, 26).

Tabla 7. Requerimientos diarios de electrolitos y minerales.*

Electrolito	RN pretérmino	Lactante/niños	Adolescente y > 50 kg
Sodio	2-5 mEq/kg	2-5 mEq/kg	1-2 mEq/kg
Potasio	2-4 mEq/kg	2-4 mEq/kg	1-2 mEq/kg
Calcio	2-4mEq/kg	0,5-4 mEq/kg	10-20 mEq
Fósforo	1-2 mmol/kg	0,5-2 mmol/kg	10-40 mmol
Magnesio	0,3-0,5 mEq/kg	0,3-0,5 mEq/kg	10-30 mEq
Cloro	Lo necesario	Lo necesario	Lo necesario

*Adaptada de referencia 1 (con permiso).

Existe un segundo método de cálculo, propuesto para niños mayores de 10 kg, que asume que el gasto calórico es proporcional al área de superficie corporal (tabla 8).

Tabla 8. Requerimientos de líquidos y electrolitos según superficie corporal.*

H_20 1500 ml/m²/día
Na+ 30-50 mEq/m²/día
K+ 20-40 mEq/m²/día

*Adaptado de referencia 1 (con permiso).

Tabla 9. Pérdidas gastrointestinales de electrolitos.*

Líquidos	Na mEq/L	K+ mEq/L	Cl- mEq/L
Gástrico	20-80	5-20	100-150
Pancreático	120-140	5-15	40-80
I. Delgado	100-140	5-15	90-130
Bilis	120-140	5-15	80-120
Ileostomía	45-135	5-15	20-115
Diarrea	10-140	10-80	10-110

*Adaptado de referencia 1 (con permiso).

Precauciones con calcio y fósforo

Se debe mantener una relación calcio: fósforo de 1,7:1 (peso molecular) o 1,3:1 (radio molar) para evitar la precipitación. Sin embargo, en restricciones de líquidos, altas concentraciones de calcio y fósforo, bajos contenidos de aminoácidos y dextrosa en la mezcla, las altas temperaturas y el pH alcalino pueden también producir precipitación y formación de complejos de calcio y fósforo, ocasionando flebitis o embolia que puede amenazar la vida. Para prevenir la precipitación se han usado mezclas con pH ácido y/o la adición de 40 mg de L-cisteína por gramo de proteína en mezclas con concentraciones $\leq$ 1% de aminoácidos y suministro de solamente calcio o fósforo en la mezcla (2, 4, 31).

Pacientes con diuréticos, ostopenia, asfixia, hijos de madre diabética, requieren mayores dosis de calcio, que puede ser suplementado por otro acceso venoso como gluconato de calcio, por ser esta la solución que menos se precipita. El fósforo se puede administrar como fosfato de sodio (1ml= fósforo: 90mg; sodio: 4 mEq) o fosfato de potasio (1 ml=fósforo: 94mg; potasio: 4,4mEq). El calcio y fósforo se precipitan más fácilmente en soluciones tres en uno, por lo que no se recomiendan en neonatos y cuando se utilizan en altas concentraciones, las mezclas deben ser revisadas siempre por el químico farmacéutico (1-4, 31).

Proteínas

Las proteínas constituyen aproximadamente el 20% del aporte energético total de la nutrición parenteral y cada gramo de proteína aporta 4 calorías. En niños los requerimientos de proteínas son mayores que en adultos proporcionalmente al peso corporal y requieren que por cada gramo de proteínas se suministren al menos 24 kcal dadas por lípidos o carbohidratos, para evitar catabolismo, permitir crecimiento y evitar acidosis. La administración de proteínas por más de 4 gr/kg/día puede resultar en la administración de un perfil anormal de aminoácidos e hiperamonemia. Para el cálculo de las necesidades proteicas en niños se utilizan diferentes fórmulas, entre ellas el análisis del crecimiento y composición corporal, el balance nitrogenado y los índices bioquímicos (27).

Las soluciones de aminoácidos son mezclas de aminoácidos esenciales y no esenciales. Aunque aún no se ha establecido un perfil óptimo de aminoácidos para la dieta en pediatría, en niños nacidos a término hasta los 12 meses de edad la leche materna ha sido el patrón de la cantidad y calidad de aminoácidos para la preparación de las mezclas. En los niños recién nacidos o nacidos antes del término, se prefiere el uso de aminoácidos esenciales para lograr un crecimiento y desarrollo adecuado y evitar una mayor incidencia de colestasis. Las mezclas de elección contienen aminoácidos condicionalmente esenciales como la taurina, histidina, cisteína y tirosina; ácido aspártico y glutámico y concentraciones bajas de glicina, metionina y fenilalanina (1-4).

Existen recomendaciones acerca de los requerimientos de proteínas ajustados por edad. La nutrición parenteral debería iniciarse con 0,5 g/kg/día en neonatos y 1 g/kg/día en lactantes y niños mayores, aumentando de 0,5 g/kg/día en neonatos y 1 g/kg/día en niños mayores hasta llegar al objetivo de los requeri-

www.medilibros.com

mientos de proteínas según edad (tablas 8 y 9). Para un eficiente anabolismo proteico y evitar el uso de las proteínas como fuente de calorías con la consiguiente producción de acidosis, se debe mantener una relación de calorías no proteicas (lípidos y carbohidratos) con el nitrógeno (g): 150-200 kcal: 1g. El anabolismo proteico consume entre 24 y 32 kcal por cada gramo de proteína y cada 6,25 g de proteína equivale a 1 g de nitrógeno que finalmente consumirá entre 150 y 200 kcal (1):

Calorías no proteicas (kcal):
nitrógeno: proteína 150-200 1g 6,25 g
Calorías no proteicas (kcal):
proteína (lípidos y carbohidratos) 24-32 1g

Tabla 10. Requerimientos diarios de proteínas.*

Edad	Proteínas (g/kg/día)
RN pretérmino	3-4
Lactantes	2-3
Niños (> 10kg -o- 1 a 10 años)	1-2
Adolescentes	0,8-1,5

*Adaptado de referencia 1 (con permiso).

www.medimpres.com

Uno de los métodos más frecuentemente usados para determinar la cantidad óptima de proteínas suministradas para permitir anabolismo y crecimiento en pacientes de riesgo con catabolismo importante (posquirúrgicos, diarrea mas enteropatía perdedora de proteínas, síndrome de intestino corto, entre otros), es el balance de nitrógeno (BN). El BN se determina por la diferencia entre el nitrógeno ingerido (gramos de proteína ingerida/6,25) y la suma de las pérdidas de nitrógeno: nitrógeno excretado por orina de 24 horas, materia fecal y pérdidas cutáneas:

BN = NI - (NU + NE)
BN = NI - (NU + 75mg/kg/día)
BN= Balance de nitrógeno
NI = Nitrógeno ingerido (mg) = Ingesta proteínas (g)/día/6,25
NU= Nitrógeno urinario total de 24 horas (mg) (orina de 24 horas)
NE= Nitrógeno excretado:
Pérdidas por materia fecal: 50-60 mg/kg/día
Pérdida cutánea: 15 mg/kg/día
Total: 75 mg/kg/día

El BN generalmente es negativo en el postoperatorio inmediato, primeras horas del trauma o mientras se llega a los requerimientos máximos de proteínas y estabilización del paciente con nutrición parenteral. Sin embargo, posterior a estabilizar al paciente, el balance debe ser positivo para permitir anabolismo y crecimiento (1).

Carbohidratos

La mayor fuente de calorías no proteicas en la nutrición parenteral es la D-glucosa en forma monohidratada, que se suministra como dextrosa al 5%, 10% o 50% en agua destilada y aporta 3,4 calorías/ gramo. Constituye el mayor componente de la molécula calórica 40 % y es la mayor fuente de osmolaridad de la mezcla.

Los carbohidratos deben administrarse con cautela porque no están exentos de efectos secundarios. La administración de concentraciones finales de glucosa, superiores a 10-12.5% (osmolaridad >600 mOsm/L) por vena periférica, aumenta el riesgo de flebitis, por lo cual debe administrarse la mezcla por una vena central. Siempre deben calcularse los gramos de glucosa de la mezcla final, sobre el total de líquidos de la mezcla, multiplicado por 100 para determinar la concentración final. Por otro lado, la excesiva administración de carbohidratos en pacientes con reserva ventilatoria disminuida puede precipitar una falla ventilatoria o impedir el destete del ventilador, aumentado el cociente respiratorio (QR) mayor de 1,0, la producción de CO_2 y la síntesis de lípidos (hipertrigliceridemia). Asimismo, la excesiva infusión de glucosa puede llevar a hiperglicemia y diuresis osmótica, produciendo deshidratación, hipotensión, coma hiperosmolar no cetósico, cetoacidosis o acidosis metabólica. Así mismo, se sabe que las soluciones de nutrición parenteral que contienen más 20% de glucosa en soluciones a 150 ml/kg/día se pueden asociar a esteatosis hepática (28).

La administración de carbohidratos debe iniciarse lentamente, con incremento gradual para permitir una adecuada respuesta a la insulina y prevención de la glucosuria. La infusión de glucosa en recién nacidos debe estar

entre 6 a 8 mg/kg/minuto de glucosa para mantener un adecuado nivel sérico de glucosa, y se puede avanzar de 2 mg/kg/minuto por día hasta llegar a tolerar un máximo de 14 mg/kg/minuto por vía central. En niños mayores se puede avanzar hasta una tasa de infusión máxima de 18 mg/kg/minuto (tabla 11). El monitoreo se debe realizar con glucometrías y glucosuria. Con una cruz (+) de glucosuria no se incrementa y con dos (++) o más cruces se debe disminuir la infusión.

Tabla 11. Iniciación y aumento de nutrientes en NP.*

Nutrientes	Dosis inicial	Aumento diario	Máximo
Glucosa	5-10% 5-8 mg/kg/minuto	2,5-5% diario 1-2 mg/kg/minuto	12,5% vena periférica 14 mg/kg/minuto RN 18 mg/kg/minuto
Proteínas	0,5-1g/kg/día	0,5-1g/kg/día	3g/kg/día 10-16% de calorías
Grasas	0,5-1g/kg/día	0,5-1g/kg/día	4g/kg/día 0,17g/kg/hora

*Tomada de referencia 1 (con permiso).

Lípidos

La mezcla de lípidos es importante en la nutrición parenteral por ser una fuente rica en calorías con baja osmolaridad que previene la deficiencia de ácidos grasos. Los pacientes que no toleran las soluciones ricas en carbohidratos pueden aumentar su aporte calórico por medio de ácidos grasos. En efecto, cada gramo de grasa aporta 9 kcal, los lípidos se encuentran en partículas pequeñas de baja densidad, que al ser suministradas por vía venosa son hidrolizadas por la lipoproteinlipasa del endotelio y son llevadas al hígado y su metabolismo intermediario. Las emulsiones de lípidos provienen de aceite de soya o girasol, con altos contenidos de ácidos grasos poliinsaturados omega 6 (PUFAs), bien tolerados y precursores del ácido araquidónico.

Tabla 12. Recomendaciones diarias de NP.*

Componente	0-1 año	1-7 años	> 7años
Energía (kcal/kg)	80-120	55-90	55-75
Proteínas (g/kg)	2-3	1,5-2,5	1,5-2,5
Na (mEq/kg)	3-4	2-4	2-4
K (mEq/kg)	2-3	2-3	2-3
Magnesio (mEq/Kg)	0,25-1	0.25-1	0,25-1
Calcio (mg/kg)	40-60	10-50	10-50
Fósforo(mg/kg)	25-45	15-40	15-40
Cinc (mcg/kg)	100 400preterm.	100	100 máx. 4mg/día
Cobre (mcg/kg)	20	20	20 máx. 1,5 mg/día
Cromio (mcg/kg)	0,2	0,2	0,2 máx. 15 mg/día
Manganeso (mcg(kg)	2-10	2-10	2 - 10 máx. 0,8mg/d
Selenio (mcg/kg)	3	3	3 máx. 40 mg/día

*Modificada de referencia 44.

www.medilibros.com

Los ácidos grasos esenciales (ácidos linoleico, linolénico y araquidónico) son necesarios en el desarrollo del sistema nervioso central y crecimiento corporal. Al menos 1-2% del total de calorías deberían ser ácido linoleico para prevenir deficiencia de ácidos grasos esenciales (1). El coeficiente respiratorio (QR) del metabolismo de las grasas es de 0,.69, comparado con el QR de 1,0 de los carbohidratos, lo que los hace atractivos como fuente de calorías para los pacientes con compromiso pulmonar. Por otro lado, los lípidos disminuyen la producción de CO_2 y la secreción de insulina.

Los lípidos pueden ser administrados en infusión continua, intermitente, o como parte de una mezcla de tres en uno (glucosa, proteínas y lípidos). En general se prefieren las soluciones de lípidos al 20%, que permiten reducir el volumen total de líquidos; aquellas que contengan una relación triglicéridos/fosfolípidos < 0,6 por su mejor hidrólisis endotelial y que

mantengan una proporción de 50% de triglicéridos de cadena media y 50% de triglicéridos de cadena larga (Lipofundin®, Lipovenoes®) (1-4, 29). El ClinOleic® tiene una composición de 80% de aceite de oliva (ácido oleico, monoinsaturado) y 20% de aceite de soya (ácidos grasos esenciales), demostrando una mayor estabilidad incluso con el calcio y en mezclas tres en uno pediátricas; su uso lleva a una composición en ácidos grasos del plasma semejantes a la leche materna y tiene un efecto inmunomodulador (1).

El suministro de altas infusiones de lípidos (>4g/kg/día) en pacientes prematuros, infectados o bajo estrés tiene como complicación la hiperlipidemia cuando los mecanismos de aclaramiento son insuficientes; así, la competencia de los ácidos grasos libres y su unión a la albúmina con desplazamiento de la bilirrubina puede aumentar el riesgo de hiperbilirrubinemia y de kernicterus, además producir alteración de la función pulmonar, reacciones de hipersensibilidad aguda y síndrome de sobrecarga de grasas, caracterizado por un inicio agudo de fiebre, irritabilidad, ictericia, hemorragia espontánea e hiperlipidemia (29, 30).

Las dosis inicial de lípidos debe ser de 0,5 g/kg/día, con incrementos de 0,5 g/kg/día en pretérminos y neonatos a término; en lactantes y niños mayores se puede iniciar con 1 g/kg/día e incrementar de 1 g/kg/día hasta un máximo de 3-4 g/kg/día. En pacientes con plaquetas < 50.000 sin suministro de lípidos por más de cinco días, se deben suministrar lípidos a 0,5 g/kg/día o dos veces por semana para suministrar ácidos grasos esenciales. Las infusiones de lípidos deben ser manejadas con precaución en neonatos ictéricos con hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y pacientes en ventilación asistida (tabla 11) (1).

Vitaminas

Las vitaminas son sustancias orgánicas complejas esenciales para el crecimiento y salud humanos, por lo que es necesaria una ingesta sostenida para evitar su deficiencia, excepto la vitamina D. La administración de la nutrición parenteral debe incluir vitaminas tanto hidrosolubles como liposolubles de acuerdo a los requerimientos ajustados a la población pediátrica, porque se han descrito deficiencias vitamínicas fatales a las pocas semanas de recibir NP sin vitaminas (31). En la tabla 12 se especifican las recomendaciones vitamínicas para lactantes de la ASPEN (2) y en la tabla 13, las recomendaciones para prematuros (31). Las presentaciones pediátricas tienen la ventaja que incluyen la vitamina K, mayores cantidades de vitamina D y disminución del complejo B, comparadas con las presentaciones para adultos como se observa en la tabla 9 (31). En las tablas 13 y 14 se especifican las recomendaciones vitamínicas para lactantes y prematuros respectivamente. A partir de los 11 años pueden utilizarse los preparados multivitamínicos de los adultos, que no contienen vitamina K (tabla 14) (1).

La administración de vitaminas en los preparados de nutrición parenteral debe ser monitorizada periódicamente cuando los pacientes requieran su administración por periodos largos de tiempo.

www.medilibros.com

Tabla 13. Requerimientos diarios de vitaminas parenterales en lactantes.*

Vitamina	Requerimiento
Tiamina	1,2 mg
Riboflavina	1,4 mg
Niancina	17 mg (equivalente niacina)
Acido fólico	140 microgramos
Acido pantoténico	5 mg
Vitamina B-6	1 mg
Vitamina B-12	1 microgramo
Biotina	20 microgramo
Acido ascórbico	80 microgramos
Vitamina A	700 microgramos (equivalente
Vitamina D	de retinol)
Vitamina E	10 microgramos
Vitamina K	7 mg
Carnitina	200 microgramos
	1 – 10 mg/Kg

*Tomado de referencia 1 (con permiso).

Tabla 14. Requerimientos de vitaminas en NP.*

Vitaminas	Pretérmino (kg/d)	Término (día)	Niños (día)
A UI	900-1600	2300	2300
D UI	160	400	400
E mg	2.8	7	7
K mg	0,1	0,2	0,2
C mg	25-32	80	80
Tiamina-B1 mg	0,3-0,5	1.2	1,2
Riboflavina-B2 mg	0,15-0,5	1,4	1,4
Piridoxina-B6 mcg	0,18-0,4	1	1
Niacina –B3 mg	6,8	17	17
Pantoténico mg	2	5	5
Biotina mcg	6-8	20	20
Fólico mcg	56	140	140
B12 mcg	0,3-0,4	1	1

*Tomado de referencia 1 (con permiso).

Tabla 15. Comparación de multivitaminas parenterales.*

Vitamina	MVI pediátrico	MVI-12 adulto	Cernevit	Vitalipid Infant
Laboratorio	Astra	Astra	Baxter	
Ampolla	5 ml	10 ml	5 ml	1 ml
Vit A UI	2300	3300	3500	230
Vit D UI	400	200	220	
Vit E UI	7	10	11,2	0.7
Vit K ug	200	0	0	20
Ac. Ascórbico mg	80	100	125	
Tiamina mg	1,2	3	3,5	
Riboflavina mg	1,4	3,6	4,1	
Niacina mg	17	40	46	
Ac. Pantoténico mg	5	15	17,2	
Piridoxina mg	1	4	4,5	
B12 ug	1	5	6	
Biotina ug	20	60	69	
Folato ug	140	400	414	

* Tomado de referencia 1 (con permiso).

Elementos traza

Los elementos traza son componentes esenciales de la NP y deberían ser monitorizados en pacientes que requieran nutrición parenteral prolongada (2-4, 31).

Los elementos traza son coenzimas de otras enzimas, por lo cual se recomienda la administración rutinaria de cinc, cobre, selenio, cromo, manganeso, molibdeno en NP de larga duración para evitar deficiencias. Por otro lado, el yodo administrado por agentes tópicos usados para el cuidado de heridas y catéteres parece brindar cantidades adecuadas del mismo (tablas 12, 16 y 17). El flúor puede estar indicado en lactantes y niños en dentición (2, 4, 31). En cambio, el uso de hierro parenteral ha sido controversial debido a la asociación con abscesos estériles y dolor con el uso intramuscular; riesgo de anafilaxis e hipotensión y aumento de crecimiento de gram negativos y sepsis (2, 4, 31). Aunque no existen guías claras para la suplementación del hierro dextrán, en pacientes con deficiencia de hierro comprobada y en quienes la NE está contraindicada, se ha propuesto la siguiente fórmula para normalizar el nivel de hemoglobina (31):

Fe (mg) = peso (kg) x 4.5 x (13.5- Hb [g/dL] del paciente)

Una dosis inicial de 0,5 ml (25 mg Fe) (0,25 ml/12,5mg de Fe en lactantes) podría ser dada en una infusión < 1ml/hora para monitorizar la posibilidad de una respuesta anafiláctica. Si es bien tolerada la infusión, una dosis diaria de 25-50 mg IV por unos pocos días puede ser suministrada para repletar reservas de hierro. Dosis de 1 mg/día pueden ser suministradas a largo tiempo en algunos pacientes en la NP. Sin embargo, problemas de compatibilidad debido a precipitación de fosfato de hierro e inestabilidad de emulsiones de lípidos antes de que se piense en el uso rutinario de hierro en la NP (2, 4, 31).

Tabla 16. Requerimientos diarios de elementos traza.

Elemento	Pretérmino (mcg/kg/día)	Término (mcg/kg/día)	Niños (mcg/kg/día)	Adolescentes >40 kg (día)
Cinc*	400	50-250	50-150	2-5mg
Cobre**	2 0	20	5-20	200-500 mcg
Manganeso**	1	1	1	40-100 mcg
Cromo***	0,05-0,2	0,2	0,14-0,2	5-15 mcg
Selenio***	1,5-2	2	1-2	40-60 mcg
Molibdeno***	0,25	0,25	0,25	-
Yodo	1	1	1	-

*Administrar desde el primer día; **No administrar en caso de colestasis. ***No administrar en disfunción renal.

www.medilibros.com

Tabla 17. Soluciones de elementos traza.*

	Elem. traza® Vial x 5ml	Pedi-trace® Vial x 10ml	Neo-trace® Vial x 2ml	PTE-5® Pediat. Vial x 3ml	Tracutil® Vial x 10ml
Hierro mg/ml	–	–	–	–	0,195
Cinc mg/ml	0,8	0,25	1,5	1	0,327
Manganeso mcg/ml	1,6	1	2,5	2,5	5,5
Cobre mg/ml	0,2	0,02	0,1	0,1	0,076
Cromo mcg/ml	2	–	0,85	1	4
Selenio mcg/ml	–	2	–	15	2
Flúor mg/ml	–	0.057	–	–	0.057
Yodo mg/ml	–	0.01	–	–	0.013

*Tomado de referencia 1 (con permiso).

ADMINISTRACIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Vía de administración

Para seleccionar la vía de administración de la NP debe tenerse en cuenta los accesos vasculares previos del paciente, la anatomía de las venas, la edad y el tamaño del paciente, la osmolaridad de la mezcla, el estado de coagulación, la anticipación de la duración de la NP, los cuidados a tener con el acceso, la patología de base y tipo de catéter indicado (4).

Acceso periférico

Se usa un acceso venoso periférico cuando la concentración final de los carbohidratos de la mezcla son menores al 12,5% o en algunos pacientes con aceptable estado nutricional que requieren períodos menores a 7 días de NP. La máxima osmolaridad de la mezcla a ser utilizada por vía periférica es 900 mOsm/L debido al riesgo de flebitis y esclerosis. Es por esto que el acceso venoso periférico debe ser supervisado continuamente con respecto a la osmolaridad de la mezcla y al sitio de acceso venoso (4, 13, 31, 32).

Acceso central

La NP total requiere en la gran mayoría de los casos pediátricos un acceso venoso central con la comprobación de la punta del catéter en la vena cava superior, cerca de la aurícula derecha (1, 4, 13, 31).

Cuando la duración estimada de la NP es menor a tres semanas en pacientes hospitalizados, se recomienda el uso catéteres temporales (percutáneos o por venodisección). En pacientes en quienes se estima duración de la NP mayor a tres semanas o manejo ambulatorio, se recomiendan los catéteres permanentes (tunelizados o implantables), en este caso se deben tener en cuenta factores como el nivel de actividad del paciente, imagen corporal, capacidad de cuidar el catéter, función cognoscitiva y compromiso de los cuidadores (1, 4).

En pacientes pequeños o con coagulopatías se recomienda el acceso venoso por venodisección porque disminuye el riesgo de neumotórax y hemotórax. Sin embargo, el acceso central es más fácil por medio de venopunción percutánea. El calibre recomendado para los catéteres es de 22 para menores de 2.500 gramos y 22-20 para mayores de este peso (4).

La ruta de elección para la administración de la NP es por medio de catéteres insertados a través de la vena cava superior. También se usan los catéteres ubicados en la yugular y subclavia con mayor riesgo de neumotórax y hemotórax. Los catéteres en la vena basílica tienen mayor riesgo de infiltración si no están totalmente central; en la vena cefálica es más difícil el acceso central y en la vena axilar existe el riesgo de punción arterial. La inserción de catéteres a través de las venas femorales está asociada con alto riesgo de trombosis venosa y sepsis relacionada con catéter por su cercanía a la región perianal por lo que se recomienda no usar de rutina (33).

Cuidado del catéter

Dentro de las normas del cuidado del catéter deben estar: supervisión y detección de infección en el sitio de inserción; no colocar infusión de otros medicamentos en "y" por posibilidad de incompatibilidad con la NP y no tomar muestras del sitio de infusión de la mezcla ya que se encontrarán resultados falsos como hiperglicemia, hipercolesterolemia, entre otros (31).

www.medilibros.com

Cuidados en la administración

La administración de la NP se debe realizar en forma aséptica y con precauciones universales. Las mezclas de nutrición deben mantenerse en bolsas de acetato de etilenvinilo (EVA) o en bolsas de multicapa para disminuir el paso de oxígeno, además deben protegerse de la luz para evitar la peroxidación de proteínas con mayor riesgo de colestasis. Durante la administración se recomienda el uso de bombas de infusión y filtros adecuados que no permitan el paso de partículas extrañas, disminuyendo el riesgo de flebitis (1, 10, 11, 34).

Por otro lado, la NP puede ser considerada un vehículo para la administración de medicamentos, pero dada su complejidad y las inciertas interacciones fisicoquímicas de medicamentos y nutrientes que pueden llevar a precipitación y/o infección, no se recomienda a menos que no exista otra alternativa. Medicamentos como insulina, albúmina, heparina y ranitidina pueden ser administrados bajo la supervisión de un químico y con técnica aséptica (1, 4, 35, 36). Si no existe información sobre compatibilidad de la medicación con NP, deberían ser administrados separadamente.

NUTRICIÓN PARENTERAL CICLADA

La NP ciclada es la administración de los requerimientos de NP de un día en un tiempo inferior a 24 horas. Está indicada en pacientes en quienes se anticipe una duración de NP mayor a un mes y quienes se encuentren estables al menos durante tres días una vez logrados los requerimientos máximos y mantengan una buena tolerancia renal, cardíaca y endocrina a los cambios de infusión de glucosa y líquidos (1).

En la NP ciclada el paciente está libre de la bomba de infusión y de sus elementos adicionales por una parte del tiempo al día, evitando hiperinsulinemia crónica y por tanto una mejor reserva de proteínas viscerales, así mismo, disminuye el riesgo de colestasis (4, 31, 37). Para evitar que la infusión de la NP en un tiempo menor de 24 horas provoque hiperglicemia o su suspensión hipoglicemia, se realizan incrementos de media hora y descensos de la tasa de infusión de una hora, del 3% (0,97) o del 5% (0,95) del volumen total.

COMPLICACIONES DE LA ADMINISTRACIÓN DE NP

Los niños que reciben NP tienen riesgo de presentar cuatro tipos de complicaciones: mecánicas o técnicas, infecciosas, metabólicas y nutricionales (2). Estas complicaciones pueden evitarse o minimizarse con un monitoreo regular, una técnica aséptica estricta y un manejo multidisciplinario.

Complicaciones mecánicas o técnicas

Están asociadas a obstrucción de los catéteres ya sea por precipitación de los medicamentos o depósito de lípidos, por trombosis (0–50%) o embolias gaseosas y asociadas a la colocación como: neumotórax, hemotórax, quilotórax, perforación, espasmo y mala ubicación (4, 38, 39).

Los catéteres de inserción en la yugular interna presentan como complicaciones frecuentes: hematoma local, trauma arterial, infección y oclusión. En los catéteres de inserción periférica a vena cava superior se observan como complicaciones tromboflebitis, infección, oclusión y mala posición de inserción. La colocación de catéteres subclavios se asocia a neumotórax, hematoma local, trauma arterial, infección u oclusión (1).

Estudios en adultos han demostrado que comparando catéteres centrales subclavios con catéteres centrales insertados periféricamente, los últimos tienen mayor tasa de tromboflebitis, mala posición y dificultades durante la inserción, pero no existen diferencias en la tasa de infección, oclusión o desalojo (40).

Para evitar estas complicaciones mecánicas, se recomienda la colocación del catéter mediante técnica aséptica, con adecuada limpieza de la piel, la utilización de bajas dosis de anticoagulación cuando el catéter debe ser mantenido por largo tiempo y la toma de rayos X de tórax posterior a la colocación del catéter para determinar el sitio de localización y descartar complicaciones (1).

Infecciones

La sepsis asociada al catéter ocurre en 5 a 8 pacientes por cada 1.000 y se asocia con alta morbilidad, mortalidad e incrementa los costos médicos (41, 42,43, 44). El diagnóstico de la infección del catéter y la sepsis requieren un alto índice de sospecha (fiebre, eritema en el sitio del catéter, síntomas constitucionales vagales). Existen muchos criterios para el diagnóstico, las guías publicadas por el CDC define las infecciones como localizadas o sistémicas.

Infecciones localizadas

Se definen como la presencia de eritema, induración, dolor, sensibilidad o secreción purulenta en la inserción externa o a lo largo del recorrido externo del catéter (túnel). El tratamiento recomendado para las infecciones localizadas es la utilización de medidas tópicas y antibióticos sistémicos.

Infecciones sistémicas

Las infecciones sistémicas se conocen también como sepsis o bacteremia por catéter y se definen como un cultivo positivo aislado de la punta del catéter, y/o de hemocultivo (45). Los gérmenes mas frecuentemente aislados son *Staphilococcus* epidermidis y *Staphilococcus aureus* y otros como cándida y enterococo (4, 45).

En caso de infección sistémica la base del tratamiento es retirar el catéter y utilizar antibióticos sistémicos (4, 45, 46). Para escoger la terapia antibiótica se recomienda estratificar los pacientes según factores de riesgo, edad, enfermedad y patógeno, los antibióticos deben ajustarse según los resultados de hemocultivos (46).

Complicaciones metabólicas

Las alteraciones electrolíticas están relacionadas con la NP, las condiciones clínicas de base, los medicamentos administrados, los cambios en el consumo oral, pérdidas, redistribución y mecanismos fisiopatológicos reguladores que afectan la homeostasis. El tratamiento de las alteraciones requieren la identificación de la etiología y debe ser guiada por la presentación aguda o no de síntomas asociados con el desorden. Los recién nacidos prematuros y lactantes menores son en general los más susceptibles a alteraciones hidroelectrolíticas. Todo paciente con NP debe tener monitoreo de electrolitos y minerales hasta la fase de estabilización y luego dos veces por semana (1-4).

POTASIO

Hipokalemia

El potasio es fundamental en la conducción eléctrica de las fibras nerviosas y musculares, las alteraciones en los niveles séricos de potasio se traducen en dificultad para generar potenciales de acción y, en consecuencia, en alteración de la contracción muscular. La regulación eléctrica de las células depende de la concentración de iones potasio intracelulares y extracelulares, sin embargo, la depleción aguda de potasio extracelular tiene un mayor efecto sobre el potencial de reposo de la membrana, así, cuando hay pérdidas agudas de potasio se producen manifestaciones clínicas más importantes (47).

La hipocalemia se produce por bajo aporte de potasio o por pérdida del catión; a nivel renal se asocia con tubulopatías, uso de medicamentos como aldosterona, furosemida, anfotericina y cisplatino; las pérdidas no renales incluyen el vómito, la diarrea y el abuso de laxantes.

La presentación clínica de la hipocalemia puede variar, pero en general se presenta: debilidad muscular, íleo intestinal, alteraciones en el electrocardiograma como onda T plana o arritmias, hiperglicemia secundaria a disminución en la secreción de insulina, alcalosis metabólica y, en caso de pérdida crónica, puede comprometerse la capacidad de concentración de la orina (47).

En los niños a quienes se le administra nutrición parenteral debe prevenirse la hipocalemia e hipercalemia por medio del reemplazo del ión en la mezcla de nutrición, además se indica monitorizar a diario los niveles de electrolitos hasta estabilizar el paciente y estar atento a las pérdidas de potasio para reponerlas de manera adecuada (1).

En los casos de depleción moderada de potasio se indica la reposición en la mezcla de nu-

www.medilibros.com

trición, mientras que en los casos severos debe reponerse adicionalmente por vía endovenosa (1).

Hipercalemia

La elevación de los niveles plasmáticos de potasio da como resultado la hipercalemia. La acumulación del catión puede ser secundaria a alteración en la excreción renal, como en insuficiencia renal o uso de diuréticos ahorradores de potasio, cuando la regulación extrarrenal se encuentra alterada (insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus) o en caso de administración aumentada de potasio (47).

La acumulación de potasio se manifiesta como debilidad muscular, parestesias, hiperreflexia y alteraciones del electrocardiograma (onda T picuda, complejo QRS ensanchado, arritmias y asistolia).

Del mismo modo, debe prevenirse la hipercalemia en niños con NP por lo que se indica el monitoreo de electrolitos descrito anteriormente.

En la hipercalemia se indica la restricción del uso de potasio en las mezclas de nutrición. En los casos de QRS ensanchado o asistolia se debe cambiar el potencial de umbral por medio de la administración de gluconato de calcio. Por otro lado, el uso de insulina y glucosa o de bicarbonato de sodio, en caso de acidosis metabólica, optimiza el desplazamiento del potasio al interior de la célula y reduce los niveles extracelulares. Finalmente debe removerse el potasio que se encuentre en exceso en el organismo, para esto se utilizan las resinas de intercambio catiónico como el kayexalate, en caso de hipercalemia severa se indica diálisis (47).

SODIO

Hipernatremia

La alteración del sodio es un trastorno electrolítico frecuente que se relaciona con la proporción en que se encuentre el ión de sodio con respecto al agua en el cuerpo, así, la pérdida de agua o la retención de sodio provocan hipernatremia (48). La acumulación de solutos corporales o hipertonicidad, generalmente secundaria a pérdida de agua, desencadena como mecanismo de defensa la secreción de hormona antidiurética (ADH). Esta hormona hipofisiaria actúa a nivel del túbulo colector, concentra la orina, reduce su volumen y estimula el mecanismo de la sed.

Las causas de hipernatremia incluyen: el exceso de sodio, por administración inapropiada y exagerada; el déficit de agua, por sudoración excesiva, aumento de las pérdidas insensibles, diabetes mellitus, insípida o nefrógena, falla en mecanismo de la sed; exceso de sodio con relación al agua, en diarrea, uso de diuréticos, uropatía obstructiva o displasia renal.

La hipernatremia produce deshidratación de las células cerebrales con pérdida del volumen cerebral que puede producir hemorragias cerebrales focales, subaracnoideas y trombosis de senos cavernosos. Los síntomas incluyen sed, inquietud, irritabilidad, letargia, ataxia, temblores, convulsiones y coma en casos severos de deshidratación hipernatrémica (1). La base del tratamiento de la hipernatremia consiste en la corrección gradual del déficit de líquidos.

Hiponatremia

La disminución en la concentración sérica de sodio produce reducción en la osmolaridad plasmática, esto establece un gradiente osmótico a través de la barrera hematoencefálica y permite el paso de agua al interior de las células cerebrales, de esta manera favorece la aparición de edema cerebral. El cerebro tiene mecanismos compensadores de la hiponatremia que incluyen la pérdida de líquido intersticial hacia el líquido cefalorraquídeo, la pérdida de solutos celulares y el aumento de la presión hidrostática del líquido intersticial cerebral que aumenta la depuración de líquido rico en sodio hacia la circulación general y disminuye el gradiente osmótico del agua. Las manifestaciones neurológicas de la hiponatremia dependen de la severidad y de la rapidez en que se disminuyan los niveles de sodio en el plasma; los síntomas incluyen cefalea, letargia, apatía, desorientación, agitación, alteraciones de la conciencia, convulsiones y coma. A nivel vascular, el efecto de la hiponatremia depende del volumen sanguíneo efectivo, determinado principalmente por la distribución intra y extracelular de los líquidos; este último está determinado en gran medida

por los niveles séricos de sodio. Cuando se presenta deficiencia de volumen en pacientes con hiponatremia el paso de líquido desde el espacio extracelular hacia el intracelular es mayor y se favorece la pérdida de volumen y el shock hipovolémico. En el caso de aumento de la cantidad de sodio total con aumento del agua corporal total desproporcionado se produce hiponatremia por dilución, por ejemplo en entidades como la insuficiencia cardíaca, la cirrosis hepática y la insuficiencia renal. Por último debe diferenciarse la hiponatremia normovolémica, producida por la estimulación no osmótica de la secreción de hormona antidiurética (ADH). Esta hormona se encarga de la resorción de agua a nivel de los túbulos renales, pero no facilita la absorción de sodio. Los pacientes con hiponatremia euvolémica retienen agua, que se distribuye a nivel de los espacios intra y extracelulares y, por tanto, no se hacen evidentes signos de hipervolemia y los signos clínicos de hiponatremia son sutiles con predominio de manifestaciones del sistema nervioso central. Las causas más comunes de hiponatremia normovolémica incluyen el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, trastornos endocrinos que incluyan déficit de glucocorticoides o de hormonas tiroideas o la intoxicación por agua, sobre todo en pacientes hospitalizados que reciben líquidos endovenosos (48-49).

El tratamiento de la hiponatremia depende de la gravedad y duración del estado hipotónico, del volumen de líquido extracelular y de la causa subyacente (48). En general la hiponatremia debe tratarse en pacientes con niveles séricos de sodio inferiores a 120 meq por litro o con síntomas importantes, una vez se ha llegado a concentraciones seguras de sodio (125 mEq /l), el tratamiento se debe apoyar en la adecuación del volumen de líquido extracelular. En la hiponatremia hipovolémica con deshidratación debe buscarse corregir la deficiencia de volumen intravascular. En los pacientes con normovolemia, debe restringirse el agua, y en caso de secreción inadecuada de ADH o intoxicación aguda por agua la concentración sérica de sodio puede incrementarse mediante administración de furosemida intravenosa. Cuando la hiponatremia es hipervolémica se indica restringir tanto el sodio como los líquidos administrados al paciente (48, 49).

Ha existido controversia en cuanto al tiempo de corrección de la hiponatremia; actualmente se considera que en caso de hiponatremia aguda, el riesgo de complicaciones neurológicas es mayor cuando no se corrigen rápidamente los niveles séricos; en cambio, cuando el trastorno electrolítico es crónico, la reposición rápida de sodio se asocia con mayor frecuencia a daño neurológico. El daño cerebral, conocido como mielinolisis póntica, se produce por falta de adaptación cerebral al aumento brusco de la osmolaridad y se caracteriza por alteración de la conciencia y de la conducta, anomalías motoras que progresan a cuadriparesia, alteración de los pares craneanos con parálisis pseudobulbar (49).

CALCIO

Hipocalcemia

Los niveles séricos de calcio disminuidos estimulan la secreción de paratohormona (PTH), la cual moviliza el calcio de los huesos, disminuye la eliminación renal y estimula la síntesis de calcitriol aumentando la absorción intestinal de calcio. Una parte del calcio sérico circula unido a proteínas, especialmente albúmina, otra se une a fosfatos y citratos y un pequeño porcentaje se encuentra libre en forma de calcio ionizado. Las causas de hipocalcemia incluyen la hipoalbuminemis, la alcalosis, el déficit de la síntesis de PTH, la alteración en la movilización de calcio óseo, el exceso en la captación del calcio y el déficit de vitamina D, por ejemplo en la desnutrición, la malabsorción, la insuficiencia renal crónica y aguda. Por otro lado, la hipomagnesemia inhibe la secreción de PTH y aumenta la resistencia periférica a su acción.

Las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia se relacionan con el aumento de la excitabilidad sobre la unión neuromuscular, se presentan parestesias, calambres musculares, tetania, además alteraciones neurológicas como confusión y convulsiones y el hallazgo de prolongación del QT en el electrocardiograma.

La hipocalcemia debe prevenirse con la administración de calcio en la nutrición paren-

www.medilibros.com

teral y el control de niveles de calcio, PTH y vitamina D dos veces por semana (1). La disminución del calcio iónico debe corregirse con la administración o aumento del calcio parenteral y con la corrección de los niveles reducidos de magnesio.

Hipercalcemia

Las causas de hipercalcemia incluyen el hiperparatiroidismo primario, que da lugar al aumento de calcio plasmático, el aumento en la resorción ósea, las neoplasias, la insuficiencia renal y el exceso de vitamina D.

Dependiendo de los niveles séricos, la hipercalcemia puede cursar asintomática o con manifestaciones como confusión, letargia, deshidratación, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas y vómito. En estados hipercalcémicos mantenidos se observan calcificaciones extraesqueléticas (1).

Una vez diagnosticada la hipercalcemia, el tratamiento debe buscar hidratar el paciente, aumentar la excreción de calcio urinario, disminuir el aporte de calcio y tratar la enfermedad de base.

www.medilibros.com

FÓSFORO

Hipofosfatemia

Las funciones intracelulares del fosfato incluyen la regulación de la acción de enzimas (hexocinasas y el 25 colecalciferol) y mediadores de respuesta celular (adenosintrifosfato-ATP), regula la liberación del oxígeno de la hemoglobina y es fundamental en el metabolismo del calcio, la PTH y la vitamina D (50).

La causa más común de hipofosfatemia es la baja suplementación en el período de realimentación con administración excesiva de hidratos de carbono que consumen fósforo en su metabolismo, por eso, en nutrición parenteral debe prestarse especial atención al suplemento de fosfato. Por otro lado puede presentarse también depleción por pérdidas renales, como el hiperparatiroidismo, la hipomagnesemia, la hipocalemia; pérdidas gastrointestinales, por malabsorción o ingesta elevada de antiácidos; o en alcoholismo o cetoacidosis diabética (1-50).

Cuando se presenta hipofosfatemia con niveles inferiores a 2 mg /dl, se observan diferentes trastornos hematológicos, con dificultad para la liberación de oxígeno por parte de la hemoglobina, pude haber hemólisis por disminución de los niveles de ATP, disfunción plaquetaria y fagocítica de los neutrófilos. Las manifestaciones clínicas incluyen debilidad muscular proximal progresiva, parestesias, falla respiratoria, o en casos severos encefalopatía metabólica con irritabilidad, convulsiones y coma (1).

En pacientes con riesgo de hipofosfatemia debe suplementarse el fósforo y realizar monitoreo diario de los niveles. Una vez establecido el diagnóstico, se indica reponer el fósforo por nutrición parenteral, o cuando el déficit es severo, la reposición se hace intravenosa (50).

Hiperfosfatemia

Las causas más comunes de hiperfosfatemia incluyen la administración excesiva de este sustrato, la insuficiencia renal, la deficiencia de PTH, la liberación de fósforo intracelular como en la hemólisis o la lisis tumoral. En el caso de elevación de fosfato sérico se produce hipocalcemia secundario a la formación de complejos fosfato cálcicos precipitados en tejidos blandos del mismo modo se inhibe la acción de la PTH sobre el hueso y favorece la hipocalcemia. Los niveles elevados de fósforo plasmático pueden depositarse a nivel renal y causar insuficiencia renal o bien depositarse en los tejidos blandos como el corazón, estómago, pulmón o grandes vasos (50).

El tratamiento inicial de la hiperfosfatemia es el aumento de la eliminación, en casos severos se recomienda el uso de quelantes y la restricción en la administración.

MAGNESIO

Hipomagnesemia

El magnesio es un ión clave en el metabolismo celular, una de sus funciones principales es la activación de reacciones enzimáticas como las ATPasas con funciones de transporte iónico. Por otro lado, el magnesio influye en la síntesis de proteínas por acción sobre el RNA y el DNA, tiene acción sobre el metabolismo mitocondrial y tiene función sobre los mensajeros intracelulares. El magnesio está estrechamen-

te relacionado con el potasio, de modo que los cambios en las concentraciones intracelulares de uno, tienen efecto sobre el otro.

La hipomagnesemia es frecuente en pacientes hospitalizados y la causa más frecuente es el bajo aporte del ión ya sea por baja ingesta o por malabsorción intestinal. La insuficiencia renal y la diabetes mellitus pueden también ocasionar pérdidas de magnesio a nivel urinario (51).

Las manifestaciones clínicas de la hipomagnesemia son amplias porque este trastorno se asocia a déficit de otros electrolitos. El sistema principalmente comprometido es el neuromuscular, se presenta temblor, tetania, convulsiones y alteraciones de la conducta. A nivel cardiovascular este trastorno se asocia a arritmia y taquicardia, aunque no es claro si las alteraciones cardíacas son secundarias al déficit de potasio asociado a la hipomagnesemia.

La depleción de magnesio debe prevenirse en pacientes que reciben administración parenteral, en pacientes con diarrea crónica o con pérdidas renales de magnesio aumentadas. En los pacientes que presentan síntomas de hipomagnesemia se indica la reposición del ión ya sea por vía oral o por vía parenteral (51).

Hipermagnesemia

Generalmente el aumento las concentraciones séricas de magnesio se asocian a alteración de la función renal o a un aporte del ión mayor a la capacidad de excreción renal. Otra causa de hipermagnesemia es la administración de dosis elevadas de antiácidos o laxantes ricos en el catión, también se ha descrito en recién nacidos hijos de madres que han recibido sulfato de magnesio parenteral.

El exceso en los niveles séricos de magnesio produce alteraciones de la conducción cardíaca con disminución de la contractilidad. A nivel del sistema nervioso central se observa letargia, disartria, ataxia y debilidad muscular. Por otro lado, la hipermagnesemia disminuye el peristaltismo intestinal y produce náuseas y vómito secundarios. El tratamiento de esta entidad incluye suspender todo el aporte de magnesio, mejorar la función renal y administrar gluconato o cloruro de calcio.

GLICEMIA

Hiperglicemia

La hiperglicemia se produce por infusiones altas de glucosa, estrés, sepsis, administración de glucocorticoides o diálisis peritoneal. En los niños se encuentran cifras de glicemia mayores a 200 mg /dl y glucosuria mayor del 2%. Durante la administración de NP deben hacerse incrementos cautelosos de glucosa y realizar mediciones seriadas de glucosuria y cetonuria. En caso de hiperglicemia el manejo se basa en la disminución de la infusión de glucosa o administración de insulina (1).

Hipoglicemia

Los niveles séricos de glicemia pueden disminuir cuando se suspende de manera abrupta la NP, en caso de infección o de administración de insulina exógena. La hipoglicemia (glicemia menor a 50 mg/dl) se manifiesta con palpitaciones, diaforesis, irritabilidad o coma en casos severos. Durante la administración de NP ciclada existe mayor riesgo de hipoglicemia, por lo que se recomienda realizar glucometría 1 hora posterior a terminar la infusión (1, 4).

Hipertrigliceridemia

El hallazgo de lipemia o triglicéridos séricos mayores a 200 mg/dl puede ser secundario a una infusión con altos niveles de lípidos, a una disminución del aclaramiento por estrés, sepsis o falla hepática, administración de medicamentos o hiperglicemia sostenida. Durante la administración de alimentación parenteral debe hacerse un monitoreo semanal de triglicéridos para prevenir esta complicación metabólica (52,53).

Equilibrio ácido-base

La cetoacidosis, la acidosis láctica y el aumento de pérdidas dado por fístulas, diarrea o alteraciones renales pueden producir acidosis metabólica, de igual modo, los diuréticos, los citratos o la administración de bases alteran el equilibro ácido base produciendo alcalosis metabólica. Las manifestaciones principales

www.medilibros.com

incluyen cefalea, náuseas, vómito, diarrea y convulsiones. Para prevenir el trastorno ácido base se recomienda la medición y reemplazo de pérdidas gastrointestinales y hacer monitoreo continuo de electrolitos y balance de líquidos.

Enfermedad ósea metabólica

La etiología de la enfermedad ósea metabólica es multifactorial; dentro de las causas se encuentran la alteración del metabolismo de la vitamina D, la toxicidad por aluminio, la pérdida de calcio, la administración de diuréticos y la inactividad. Esta entidad se manifiesta con desmineralización, fracturas patológicas, lumbalgia o dolor óseo; con hallazgos paraclínicos de hipercalciuria, hiperfosfatemia, aumento de la fosfatasa alcalina y disminución de la PTH (54, 55).

Colestasis

La colestasis asociada a NP (CANP) es una complicación frecuente que puede poner en riesgo la vida del paciente. Después de dos semanas de NP se encuentran anormalidades de las enzimas hepáticas y colestasis en 30-60% de los pacientes, especialmente neonatos y lactantes menores (4, 13, 56, 57, 58).

Los pacientes prematuros, de bajo peso al nacer o con retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) infectados (sepsis o enterocolitis) o con síndrome de intestino corto, que no han recibido estímulo enteral, con deficiencias de carnitina, colina, selenio y molibdeno quienes reciben factores de toxicidad hepática, tienen mayor riesgo de tener CANP (4, 13, 56-63).

Factores de toxicidad hepática
Altas infusiones de glucosa, aminoácidos o lípidos
Acumulación de cobre
Contaminantes (aluminio)
Medicamentos (furosemida)
Composición inadecuada de líquidos infundidos
Contaminantes de la solución nutriente
Sustancias tóxicas de la bolsa

La CANP puede aparecer después de 10 a 14 días de NP, pero antes del diagnóstico deben descartarse otras etiologías como TORCHS.

La colestasis se diagnostica cuando la bilirrubina directa es mayor a 2 mg/dl o la bilirrubina directa es mayor del 20% de la bilirrubina total, cuando además existe disfunción hepática manifestada como aumento de aminotransferasas se considera hepatitis colestásica. Cuando la colestasis es persistente se produce injuria de la membrana canalicular, daño del hepatocito, cirrosis y falla hepática que en ocasiones requiere de trasplante hepático (4, 13, 56-63).

Para prevenir la PNAC se deben detectar y tratar tempranamente las infecciones, evitar sobrecarga de glucosa, elección adecuada de soluciones pediátricas de aminoácidos, realizar infusión cíclica de nutrientes, evitar la exposición de las soluciones a la luz, uso de tubos y bolsas de polietileno y poliuretano y estimular la alimentación oral o enteral cuando sea posible para promover el flujo biliar y estimular la liberación de colecistoquinina y mantener el trofismo de la mucosa (4, 57-63).

El tratamiento más importante y totalmente efectivo de la CANP es la iniciación de nutrición enteral y el destete de la NP. Cuando la situación clínica del paciente no lo permite, debe iniciarse microdosis de alimentación enteral. En los casos en que no se indica el inicio de estímulo enteral se deben realizar todas las medidas preventivas de progreso de daño hepático: aminoácidos pediátricos, NP ciclada, protección de la solución de NP de la luz, disminuir la infusión de todos los nutrientes, restringir el suministro de cobre, entre otros. Por otro lado, se han demostrado los beneficios del uso de ácido ursodesoxicólico en el manejo de CANP con disminución de la colestasis y la más rápida recuperación de las pruebas hepáticas (4, 62, 63). Algunos estudios demuestran una menor prevalencia de colestasis con el uso de antimicrobianos como el metronidazol o gentamicina tiene (4), otros han demostrado beneficios con respecto al uso de carnitina en adultos; por otro lado se ha descartado el uso de colecistoquinina para prevención de colestasis (59), mientras que los estudios de suplementación con taurina no son conclusivos y el uso de fenobarbital ha demostrado empeoramiento de la colestasis en algunos casos (4, 59-64). (figura 1).

medicalibros.com

Síndrome de realimentación

Es una complicación que puede producirse durante la administración de NP o durante la introducción de la nutrición enteral rápida. Se presenta en pacientes con desnutrición crónica o con pérdida aguda de peso quienes se adaptan al uso de ácidos grasos y cuerpos cetónicos como fuente de energía. Durante la realimentación hormonas anabólicas incluyendo insulina, producen captación de iones al espacio intracelular, que incluyen especialmente fósforo, potasio y magnesio, con disminución severa de éstos en el espacio extracelular. La rápida reintroducción de grandes cantidades de carbohidratos puede resultar en anormalidades metabólicas como hipofosfatemia, hipocalemia e hipomagnesemia (2, 17). Además se asocia hiperglicemia, anasarca y edema pulmonar a la administración excesiva de glucosa en pacientes con desnutrición crónica.

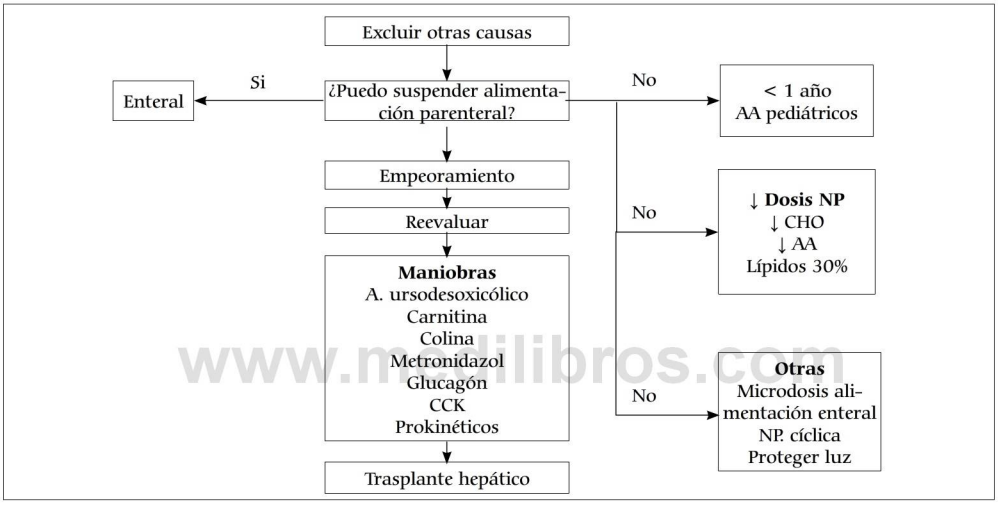


Figura 1. Manejo colestasis asociada a nutrición parenteral. Tomado de referencia 1 (con permiso).

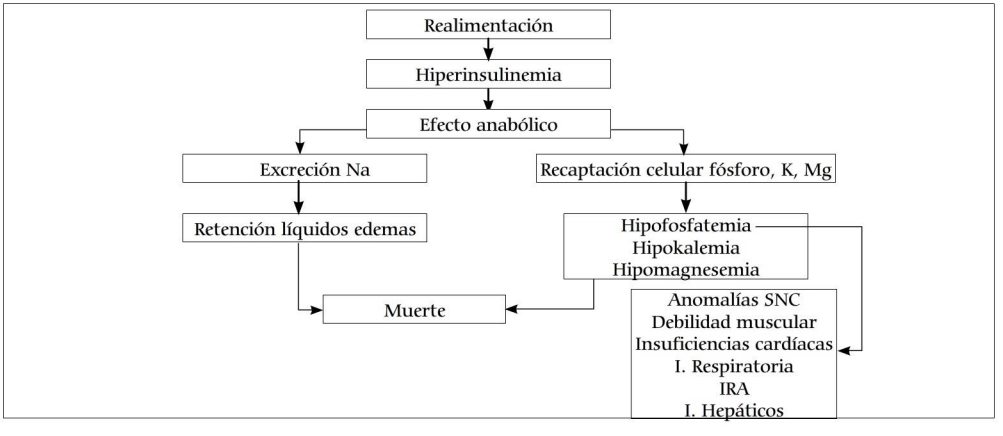


Figura 2. Síndrome de realimentación. Tomado de referencia 1 (con permiso).

La prevención se debe realizar por medio de identificación de los pacientes de riesgo, corrección de deficiencias de electrolitos y minerales antes de iniciar la NP, incremento progresivo de la NP hasta lograr requerimientos máximos en 3 a 5 días, suplementar siempre fósforo en la NP y realizar un monitoreo diario de electrolitos y minerales hasta estabilizar al paciente y luego dos veces por semana. El tratamiento consiste en disminuir la infusión de NP, corregir las deficiencias de electrolitos, fósforo y magnesio, y restricción de líquidos en caso de edemas (4, 17, 31). En el algoritmo se representan las complicaciones del síndrome de realimentación (17). (Figura 2).

MONITORIZACIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

La monitorización de todos los parámetros debe ser diaria hasta estabilizar al paciente (1-4, 65, 31). En la tabla 18 se presenta un esquema propuesto de monitorización:

Tabla 18. Recomendaciones de monitorización de la nutrición parenteral.

Variable	Fase inicial	Fase Tardía
Glucometría-glucosuria-cetonuria-densidad urinaria	Diario	Diario
Electrolitos y glicemia	Diario hasta estabilizar	Semanal
BUN/creatinina	2 veces por semana	Semanal
Albúmina-prealbúmina	Semanal	Semanal
Ca, Mg, P	2 veces por semana	Semanal
ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubinas	Semanal	Semanal
Hemograma y plaquetas	Semanal	Semanal
Triglicéridos	Con cada aumento	Semanal

Tomado de referencia 1 (con permiso).

REFERENCIAS

1. Lizarazo JP, Vera-Chamorro JF, Casallas M, Joachim L. Nutrición parenteral. En: Vera-Chamorro JF, Suárez MA, Briceño JD, editores. Guías de gastrohepatología y nutrición pediátrica basadas en la evidencia. Distribuna 2006; 541-576
2. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y nutrición pediátrica. En: SEGHNP, editores. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Ergon 2004; 609-620
3. Mascarenhas MR, Kerner JA, Stelling VA. Parenteral and Enteral Nutrition. En: Waker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. Pediatric Gastrointestinal Disease. Decker 2000. Third Edition.
4. ASPEN. American Society for Parenteral and Enteral nutrition. Guidelines for the use of parenteral an enteral nutrition in adult and pediatric patients. Journal of parenteral and enteral nutrition 2002; 26(1): 1SA-138SA.
5. Arnold WC. Parenteral nutrition and fluid and electrolyte therapy. Pediatrics clinics of North America. 1990; 37(2): 449-6.
6. Velasco B. Valoración nutricional, antropométrica y clínica en menores de doce años. Departamento de pediatría, Universidad Industrial de Santander, 1997.
7. Hendrikse WH, Reilly JJ. Weaver LT. Malnutrition in a children's hospital. Clinical Nutrition 1997; 16: 13-18.
8. Sermet G, Gaudelus I. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. American Journal of Clinic Nutrition 2000; 72: 64-70.
9. Fuchs G, Ahmed T, Araya M,Baker S, Croft N, Weaver L. Malnutrition: working group report of the second world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2004; 39: S670-S677.
10. Intravenous nurses Society. Infusion Nursing. Standard of practice. J Intreven Nurs 2000; 23: S1-S88
11. Bethune K, Allwood M. British pharmaceutical nutrition group working party. Use of filters during the preparation and administration of parenteral nutrition: position paper and guidelines prepared by a British pharmaceutical nutrition group working party. Nutrition 2001; 17:403-408.
12. World Health Organization. Energy and Protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/ONU Expert consultation. Geneva: World health organization WHO Technical Report series No, 724 1985.
13. ASPEN. American Society for Parenteral and Enteral nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. Journal of parenteral and enteral nutrition 2004; 28 (6):S40-S70.
14. UNICEF. http//www.unicef.org/newsline/97pr62htm. 2001.
15. Mora J. Desnutrición preescolar en América Latina: magnitud, implicaciones y factores condicionantes. Investigaciones sobre desnutrición y desarrollo mental. ICBF, 2001.
16. McWhirler, Janet C. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. BMJ 1994; 308: 945-948.
17. Salomón SM, Kirby DF. The refeending syndrome. JPNE J Parenter Enteral Nutr 1990; 14: 90-97.
18. Reilly J. Economic Impact of Malnutrition: a model system for hospitalized patients. Journal of parenteral and enteral nutrition 1987; 12(4).
19. Heyland DK. Nutritional support in the critically ill patient: a critical review of the evidence. Critical Care Clinics 1998; 14(3): 423-440.
20. Taylor RM, Preedy VR, Baker AJ. Grimble G. Nutritional support in critically ill children. Clinical Nutrition 2003; 22(4): 365-369.
21. Hendricks KM, Duggan C, Gallagher L. Malnutrition in hospitalized pediatric patients: current prevalence. Archive pediatric and adolescent medicine, 1995; 149(10): 1118-1122.

www.medilibros.com

22. Johann-Liang R, O Nell L, Cervia J. Energy balance, viral burden, insulin-like growth factor-1 interleukin-6 and growth impairment in children infected with human immunodeficiency virus. AIDS 2000; 14: 683.
23. Baker J, Detsky A, Wesson D. Nutritional assessment: A comparison of clinical judgment and objective measurements. N Engl J Med 1982; 306: 969.
24. Seashore JH. Nutritional support of children in the intensive car unit. Yale J Biol Med 1984; 57: 111-132.
25. Cox J. Nutrition. In: Siberry GK, Iannone R, Editors. The Harriet Lane Handbook. Fifteenth edition 2000; 481-518.
26. Hill LL. Body composition, normal electrolyte concentrations, and the maintenance of normal volume, tonicity and acid-base metabolism. Pediatr Clin N Am 1990; 37: 241-256.
27. Benevenga NJ, Steele RD. Adverse effects of excessive consumption of amino acids. Annu Rev Nutr 1984; 4: 157-161.
28. Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics: Commentary on parenteral Nutrition. Pediatrics 1983; 71: 547-552.
29. Pollack MM. Nutritional support of children in the intensive care unit. En Suskin RM, Lewinter-Suskind L, Editors. Textbook of Pediatric Nutrition. New York: Raven Press; second edition 1993; 127-160.
30. Heyman MB, Storch S, Ament ME. The fat overload syndrome: a case report and review of the literature. Am J Dis Child 1981; 135: 628-630.
31. Collier SB, Richardson DS, Gura KM, Duggan C. Parenteral nutrition. In: Hendricks KM, Duggan C, Walker WA, Editors. Manual of Pediatric Nutrition, BC Decker, Third Edition; 2000; 242-257.
32. Isaacs JW, Millikan WJ, Stackhouse J, Hersh T, Rudman D, Parenteral nutrition of adults with 900 mOsm solution via peripheral vein. Am J Clin Nutr 1997; 30: 552-559.
33. Trottier SJ, et al. Femoral deep vein trombosis associated with central venous catheterization: results from prospective, randomized trial. Crit Care Med 1995; 23: 52-59.
34. National Advisory group on Standards and practice guider lines for parenteral nutrition. Safe practices for parenteral nutrition formulations. JPEN 1998; 22: 49-66
35. Porto B, et al. Exogenous human albumin supplementation in total parenteral nutrition of critically ill newborns J Pediatr 2005; 81(1): 41-6
36. Trissel A, Gilbert DL. Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. JPEN 1999; 23: 67-74.
37. 37.Collier S, Crough J, Hendricks K, Caballero B. Use of cyclic parenteral nutrition in infants less than 6 months of age. Nutr Clin Pract 1994; 9(2): 65-8.
38. Mermel L. Central venous catheter-relates infections and their prevention: Is there enough evidence to recommend tunneling for short-term use? Crit Care Med 1998; 26: 1315-1316
39. Macdonald S, Watt AJ, McNally D, et al. Comparison of technical success and outcome of tunneled catheters inserted via the jugular and subclavian approaches. J Vasc Interv Radiol 2000; 11: 225-231.
40. Cowl CT, Weinstock JV, et al. Complications and cost associated with parenteral nutrition delivered to hospitalized patients through either subclavian or peripherally-inserted central catheters. Clin nutr 2000; 19: 237-243.
41. Gosbell IB, et al Central venous catheter related sepsis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention. Int Care World 1994; 11: 54-59
42. Sitges-Serra A, et al. Catheter realted bloodstream infections. Word 1994; 11: 54-49.
43. Mermel LA, Farr BM, et al. Guider lines for the management of intravascular catheter related infections. Clin Infec Dis 2001; 32: 1249-1272.
44. Parsons Ml. Guider line for prevention of intravascular device related infections. Part 1 Intravascular device-related infections: an overview. Am J Infect Control 1999; 24: 262-277.
45. Hospital infection control advisory committee. Centers for diseases control and prevention. Guider lines for prevention of intravascular device related infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 438.
46. Krzywda EA. Catheter infections: diagnosis, etiology, treatment and prevention. Nutr Clin Pract 1999; 14: 178.
47. Brem AS., Trastornos de la homeostasia del potasio. Clínicas pediátricas de Norteamérica 1990; 37 (2): 441-451.
48. Martínez Vea A. Trastornos del metabolismo del sodio. Hipernatremia e hiponatremia en Metabolismo electrolítico y equilibrio ácido base, Montoliu. Mosby 1995.
49. Berry P, Velas C. Hiponatremia en clínicas pediátricas de Norteamérica. 1990; 2: 441-451.
50. Montoliu J, Fernandez E. Trastornos del metabolismo del fósforo en metabolismo electrolítico y equilibrio ácido base, Montoliu. Mosby 1995.
51. Tabernero JM. Trastornos del metabolismo del magnesio en metabolismo electrolítico y equilibrio ácido base, Montoliu. Mosby 1995.
52. Larson LE, et al. Parenteral nutrition in preterm neonates with and without carnitine supplementation. Acta anesthesiol Scand 1990; 34: 501-505.
53. Smith RB, Sach DS, et al. Plasma carnitine alterations in premature infants receiving various nutritional regimens. JPEN 1998; 12: 37-42.
54. Shike M, Sturtridge WC, et al. A possible role for vitamin D in the genesis of parenteral nutrition induced metabolic bone disease. Ann Intern Med 1981; 95: 560-568.
55. Prestridge LL, et al. Effect of parenteral calcium and phosphorous on mineral retention and bone mineral content in very low birth weight infants. J Pediatrics 1993; 122: 761-768.
56. Jawaheer G, Pierro A, et al. Gall bladder contractility in neonates: Effects of parenteral and enteral feeding. Arch Dis Chile 1995; 72: F200-F202
57. Beau P, Barrioz T, et al. Total parenteral nutrition related cholestatic hepatopathy, is it an infectious disease? Gastroenterol Clin Biol 1994; 18: 63-67
58. Messing B, Colombet JF, et al. Chronic cholestasis and macronutrient excess in patients treated with prolonged parenteral nutrition. Nutrition 1992; 8: 30-35.
59. Teitelbaum DH, Tracy TF Jr, Aouthmany MM, Llanos A, Brown MB, et al. Use of cholecystokinin-octapeptide for the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis. Pediatrics 2005; 115(5): 1332-40.
60. Zambrano E, El-Hennawy M, Ehrenkranz RA, Zelterman D, Reyes-Mugica M. Total parenteral nutrition induced liver pathology: an autopsy series of 24 newborn cases. Pediatr Dev Pathol 2004; 7(5): 425-32.
61. MB Krawinkel. Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis - What Do We Know, What Can We Do? Eur J Pediatr Surg 2004; 14: 230-234.
62. Chen CY, Tsao PN, Chen HL, Chou HC, Hsieh WS, Chang MH. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. J Pediatr 2004; 145(3): 317-21.
63. Mohi-ud-din R, Lewis JH. Drug- and chemical-induced cholestasis. Clin Liver Dis 2004; 8(1): 95-132.
64. Levine A, Maayan A, Shamir R, et al. Parenteral nutrition associated cholestasis in preterm neonatos: evaluation of

ursodeoxycholic acid treatment. J Pediatr Endocrinol Metab 1999; 12: 549-553
65. Daza W. Manual práctico de nutrición parenteral en pediatría. Ed. Panamericana 2002.
66. Hajdu SI. Blood Transfusion from Antiquity to the Discovery of the Rh Factor. Ann Clin Lab Sci 2003; 4: 471-473.
67. Steginк LD. Historical background and future of aminoacids: Pediatric Parenteral Nutrition. Chicago, Abbott Laboratories 1983.
68. Peguero G, Salmerón F, Castillo F. Alimentación parenteral, líquidos y electrolíticos. http:// www. Aeped.es/protocolos/neonatología/index.htm.
69. Letton RW, Chwals WJ, Jaime A, et al. Early postoperative alterations in infant energy use increase the risk of overfeeding. J Pediatr Surg 1995; 30: 988.
70. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. Pediatrics 1957; 19: 823-832.
71. Marin VB, Rebollo MG, Castillo-Duran CD, et al. Controlled study of early postoperative parenteral nutrition in children. J Pediatr Surg 1999; 34(9): 1330-5.
72. Putet G. Lipid metabolism of the micropremie. Clin Perinatol 2000; 27(1): 57-69.
73. Greene HL, Hambidge M, Schanler R, et al. Guider lines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorous in infants and children receiving total parenteral nutrition: Report of the subcommittee in clinical practice guides of the American society of clinical nutrition. Am J Clin Nutr 1988; 48: 1324-1342.
74. Duerksen DR, Papineau N, Siemens J, et al. Peripherally inserted central catheters for parenteral nutrition: A comparison with centrally inserted catheters JPEN 1999; 23: 85-89
75. Trottier SJ, et al. Femoral deep vein thrombosis associated with central venous catheterization: results from prospective, randomized trial. Crit Care Med 1995; 23: 52-59.
76. Cox J. Nutrition. In: Siberry GK, Iannone R, Editors. The Harriet Lane Handbook. Fifteenth edition 2000; 481-518.
77. Hellerstein S. Fluids and electrolytes: clinical aspects- Pediatr Rev 1993; 14 (3): 103-115.
78. Miller K, Buchanan GR, Zappa S, et al. Implantable venous access devices in children with hemophilia: A report of low infection rates. J Pediatr 1998; 132(6): 934-938.

MANEJO HÍDRICO DEL NIÑO QUEMADO

20

Javier Alfonso Godoy C, MD; Luis Carlos Maya H, MD

INTRODUCCIÓN

El manejo de las lesiones térmicas representa un gran desafío aun para los más experimentados médicos de cuidado crítico, debido en gran medida a la complejidad de eventos fisiopatológicos que se desencadenan involucrando múltiples sistemas, los cuales generan la mayoría de las bases una respuesta inflamatoria importante. No en vano las quemaduras han sido designadas como los eventos que generan mayor estrés dentro del espectro de las lesiones traumáticas.

Por todo lo anterior, solamente un manejo multidisciplinario que incluya pediatras, cirujanos, personal de enfermería, grupo de terapias y psicología entre otros y que tenga claramente definido como pilares de manejo el aporte hídrico adecuado durante la etapa de reanimación, la escarectomía y cubrimiento tempranos, el control de la infección y el soporte metabólico de la lesión por quemaduras podrán disminuir dramáticamente la mortalidad y limitar las secuelas facilitando una vida útil y productiva de las víctimas de las lesiones térmicas (1).

Históricamente la aproximación al cuidado de las quemaduras ha descansado en observaciones empíricas y subjetivas propias de cada unidad de quemados, esto ha dado lugar a diferentes métodos de prácticas, algunos de ellos opuestos en sus técnicas y filosofías. Debido a la magnitud y complejidad del problema, en el presente capítulo se pretenden mostrar los cambios fisiopatológicos locales y sistémicos de la lesión térmica y su impacto en la regulación hídrica, así como los lineamientos generales de manejo y métodos de reanimación dentro del cuidado de emergencia e inicial del paciente quemado.

EPIDEMIOLOGÍA

No se tienen estadísticas colombianas del número de quemados tratados anualmente en los diferentes centros, pero no es difícil imaginarse la magnitud del problema en nuestro medio. En Estados Unidos, cada año aproximadamente 2.000.000 de personas sufren quemaduras, 80.000 son hospitalizadas y 6.500 mueren. Un tercio de estos eventos involucran a niños (2, 3).

La lesión térmica es la segunda causa de muerte accidental en niños de 1 a 4 años y la tercera en menores de 19 años. En cuanto al agente causante se sabe que el 70% de las quemaduras en la edad pediátrica son ocasionadas por líquido hirviente y el 30% restante son secundarias lesión por flama y/o explosión, contrario a lo observado en adultos (4). Sin embargo en nuestro medio cada vez se ve con mayor frecuencia la presencia de niños quemados asociados a traumatismo por explosión.

Desde el punto de vista medio ambiental, se estima que más del 80% de las lesiones térmicas en niños son prevenibles y por lo menos el 20% de ellas se asocia a maltrato y/o negligencia (5). Medidas de prevención, en combinación con legislación seria, instauradas en otros países, referentes a temperatura máximas de calentadores, instalación obligatoria de detectores de humo en recintos cerrados y en el hogar y estándares de flamabilidad de ropa han demostrado tener un impacto importante en las quemaduras (6).

La mortalidad es muy alta en la edad pediátrica y depende del grado de compromiso sistémico y el tipo de manejo instaurado en todo el curso de la quemadura. En los años 40, cerca del 50% de los pacientes pediátricos que

www.medilibros.com

sufría quemaduras mayores al 50% del área de superficie corporal (ASC) moría irremediablemente; en los últimos años, esa mortalidad ha disminuido y en algunos centros hospitalarios niños con quemaduras de hasta el 90% del ASC tienen una supervivencia de hasta el 50% (7). Este aumento en la supervivencia se ha dado gracias al mejor entendimiento de los cambios fisiopatológicos tempranos y tardíos asociados con las quemaduras y al manejo multidisciplinario en centros especializados (8).

FISIOLOGÍA DE LA PIEL

La piel cumple funciones muy importantes, las cuales se pierden cuando hay lesiones térmicas:

Protege al cuerpo de la infección. Cuando la piel está intacta, forma una barrera contra las bacterias y los organismos patógenos.

Regula el balance hidroelectrolítico y mantiene la temperatura corporal. Cuando la piel se quema las pérdidas de líquidos y calor al medio ambiente están aumentados.

Es un órgano sensitivo. Los receptores nerviosos localizados en la piel permiten la detección de las sensaciones de presión y dolor. En las quemaduras de segundo grado las terminales están expuestas, lo que causa dolor; en las de tercer grado, se encuentran destruidas y la sensación de dolor se pierde.

Produce vitamina D. La luz es absorbida por la piel, que es necesaria para la activación de la vitamina D.

Determina la apariencia física y la identidad (9).

DIFERENCIAS ENTRE EL NIÑO Y EL ADULTO

Existen diferencias anatómicas y fisiológicas significativas en los niños con respecto a los adultos que son de un valor crítico y deben ser tenidas en cuenta dentro del manejo del trauma térmico. Ellas son:

1. Vía aérea más vulnerable, lo que genera mayor predisposición a lesiones por inhalación y obstrucción de vía aérea.
2. Mayor susceptibilidad a intoxicación por monóxido de carbono (CO) (10).
3. Por su mayor área de superficie corporal mayor predisposición a la hipotermia y pérdida de líquidos.
4. Diferentes proporciones en cuanto al área de superficie corporal (ASC), lo que generalmente afecta el cálculo de la extensión de la quemadura y por consiguiente la reposición hídrica.
5. Piel de menor espesor, lo que contribuye a lesiones más profundas y severas.

RESPUESTA A LA LESIÓN TÉRMICA

La lesión térmica produce reacciones locales y sistémicas complejas que ocasionan diversos grados de respuesta inflamatoria sistémica y son determinantes en los requerimientos hídricos.

Respuesta local a la lesión térmica

La quemadura debe considerarse como una lesión dinámica debido a que factores como el edema, isquemia o la invasión bacteriana pueden afectar de manera irreversible las células que habían sobrevivido inicialmente al trauma.

La respuesta local a la quemadura involucra la lesión directa y las reacciones vasculares del tejido adyacente responsables de la inflamación y edema local; dicha respuesta depende directamente de factores demográficos como el tipo de agente, intensidad de la exposición, el tipo de piel y la respuesta del huésped (11).

Desde 1947 se han descrito tres zonas concéntricas que se presentan de manera inmediata luego de la agresión térmica. Una primera zona que es el área de coagulación, que representa el área de mayor contacto térmico y está caracterizada por necrosis de coagulación de las proteínas por el efecto térmico.

Una segunda área que rodea a la anterior denominada zona de estasis, caracterizada por disminución de la perfusión y una zona externa o de hiperemia que representa uno de los primeros intentos de curación. Con reanimación adecuada y cuidados óptimos las dos últimas zonas se pueden recuperar y curar; sin tratamiento, el flujo sanguíneo en la zona de estasis disminuirá aún más, produciendo necrosis progresiva y aumento de la pérdida de tejidos (12).

Los eventos fisiopatológicos locales que se manifiestan en el área del trauma térmico incluyen edema, pérdida de fluidos y estasis circulatoria.

FORMACIÓN DE EDEMA

Inmediatamente después de la quemadura hay alteración de la integridad microvascular de los vasos sanguíneos en las dos áreas externas, lo que ocasiona incremento en la permeabilidad capilar con vasodilatación secundaria, lo que a su vez aumenta la presión hidrostática dentro de los capilares. Lo anterior lleva a pérdida de agua, electrolitos y moléculas de hasta 35.000 daltons del lecho vascular al tejido lesionado.

Posteriormente el movimiento de fluidos se aumenta por la disminución de la presión oncótica intravascular debido a la pérdida de proteínas y sodio al espacio intersticial.

Recientemente se ha descubierto que la presión hidrostática de los tejidos quemados es más negativa en comparación al tejido sano, estando en el rango de -20 a -40 mmHg a los 10-20 minutos después de la lesión. Este cambio en la presión hidrostática del líquido intersticial aumenta la presión neta de filtración. El mecanismo para la creación de esta presión no es bien entendido pero parece ser por la desnaturalización del colágeno (13).

Todo lo anterior lleva a acumulación de fluidos alrededor de la lesión que en algunos casos puede alcanzar proporciones extremas llegando a comprometer el flujo sanguíneo de las extremidades o debilitando el movimiento de la pared torácica durante la respiración.

El edema formado aumenta rápidamente en las primeras 18 horas siguientes al trauma térmico, llegando al máximo a las 48 horas y se reabsorbe luego de 72 horas, principalmente por acción de los linfáticos. La eliminación del exceso de fluidos se produce a través de la diuresis.

En pacientes con quemaduras mayores del 30% se produce edema de la piel intacta, músculos y órganos distantes lo cual indica que la lesión térmica produce un desorden sistémico. Dicho edema se debe principalmente a hipoproteinemia y en menor medida al aumento de la permeabilidad capilar (13).

Pérdida de fluidos

Sin la protección de la piel, la pérdida de fluidos a través de la interfase aire-lesión puede ser grande llegando a ser entre 5 a 10 veces mayor que en el tejido sano (15). Esta pérdida continúa permanentemente y sólo se limita cuando la superficie dañada es injertada.

Estasis circulatoria

Varias alteraciones circulatorias importantes ocurren en la zona de estasis. Los glóbulos rojos cambian su forma normal, tornándose esféricos, lo cual asociado a la hemoconcentración por la pérdida de fluidos, la caída del gasto cardíaco y el edema tisular, reduce el flujo sanguíneo lo que lleva a estasis capilar.

Además de lo anterior, pueden desarrollarse trombos que entorpecen aún más la circulación, produciendo isquemia tisular y necrosis. Cuando se presentan quemaduras mayores del 15% de la superficie corporal, los cambios locales anotados anteriormente se generalizan al tejido no quemado, originando compromiso sistémico que hacen más grave el cuadro (16).

Respuesta sistémica a la lesión por quemadura

La lesión térmica no sólo daña la piel, sino que cuando es de suficiente extensión y profundidad, afecta toda la economía corporal y sus funciones con una magnitud y duración proporcional a la extensión de la quemadura.

La quemadura está asociada con alteraciones anatómicas, fisiológicas, endocrinológicas e inmunológicas que requieren de un buen conocimiento y de atención especializada. La lesión, además de producir pérdida de líquidos, libera múltiples mediadores inflamatorios que cuando alcanzan la circulación central pueden producir compromiso cardiovascular, alteración de la integridad de la mucosa intestinal y al final síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM). La lesión por inhalación puede empeorar aún más esta respuesta (17).

La interleukina-1 (IL-1), IL-6 y el factor de necrosis tumoral-alfa parecen ser los mediadores primarios de la inflamación sistémica después de las quemaduras (18). Además pueden inducir depresión inmunológica y catabolismo en el período que sigue a la lesión por quemaduras (19).

Las células endoteliales de la zona de la quemadura, macrófagos, neutrófilos y plaquetas

liberan prostaglandinas y leucotrienos, sustancias que contribuyen a la respuesta inflamatoria aumentando la permeabilidad vascular. La prostaglandina E2 produce vasodilatación y acumulación de neutrófilos en la zona de la quemadura (20). Después de la lesión térmica los niveles elevados de óxido nítrico pueden contribuir a las alteraciones hemodinámicas e inmunológicas (21).

La respuesta metabólica a la lesión térmica es enorme, generalmente mayor a la que se ve en otras formas de trauma y está relacionada con la extensión de la quemadura. La rata metabólica puede estar aumentada hasta 2-3 veces y es debida a la pérdida de líquidos y calor por la quemadura, liberación de citoquinas y mediadores inflamatorios. Como respuesta se liberan cortisol, catecolaminas y glucagón los cuales inician una respuesta hipermetabólica persistente caracterizada por el catabolismo de las proteínas musculares, disminución en la síntesis de proteínas, incremento en la lipólisis periférica y en el flujo de sustratos así como utilización de glucosa que rápidamente depleta los depósitos de glucógeno (22).

Clínicamente estos cambios producen depleción de la masa muscular, hígado graso y hepatomegalia con alteración funcional. La liberación de catecolaminas produce un estado hiperdinámico que se manifiesta por taquicardia, aumento del gasto cardíaco y aumento en el consumo miocárdico de oxígeno. Este exceso de catecolaminas, puede llevar a cambios cardíacos severos como cardiomiopatía, necrosis focal y miocarditis (23).

Después de la lesión por quemadura se afecta en mayor o menor grado la actividad inmunológica del paciente quemado, lo que lo predispone a las infecciones. Se han postulado cuatro efectos etiológicos que pudiesen explicar esta alteración: factores nutricionales, factores derivados del intestino, productos de degradación del complemento y polipéptidos inmunosupresores derivados de la herida (24).

Se ha evidenciado disminución en la población de linfocitos, en la actividad de macrófagos y neutrófilos, y en los niveles de opsoninas, inmunoglobulinas y factores de quimiotaxis (25). Los cambios fisiopatológicos locales y sistémicos están esquematizados en la figura 1.

IMPACTO DE LA QUEMADURA EN LOS LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS CORPORALES

El trauma térmico genera compromiso importante en el volumen y composición de los líquidos y electrolitos de los compartimentos intra y extracelular los cuales se pueden dividir en alteraciones circulatorias caracterizadas por el choque por quemadura y alteraciones de electrolitos.

Choque por quemadura

Se define como choque la situación clínica y metabólica caracterizada por un insuficiente aporte de oxígeno a los tejidos. En los pacientes quemados las causas fundamentales son el choque hipovolémico inicial y de manera tardía el choque séptico. Afortunadamente la incidencia del choque hipovolémico posquemadura ha disminuido al aumentar el conocimiento del proceso de la reanimación y la administración rápida de líquidos (26).

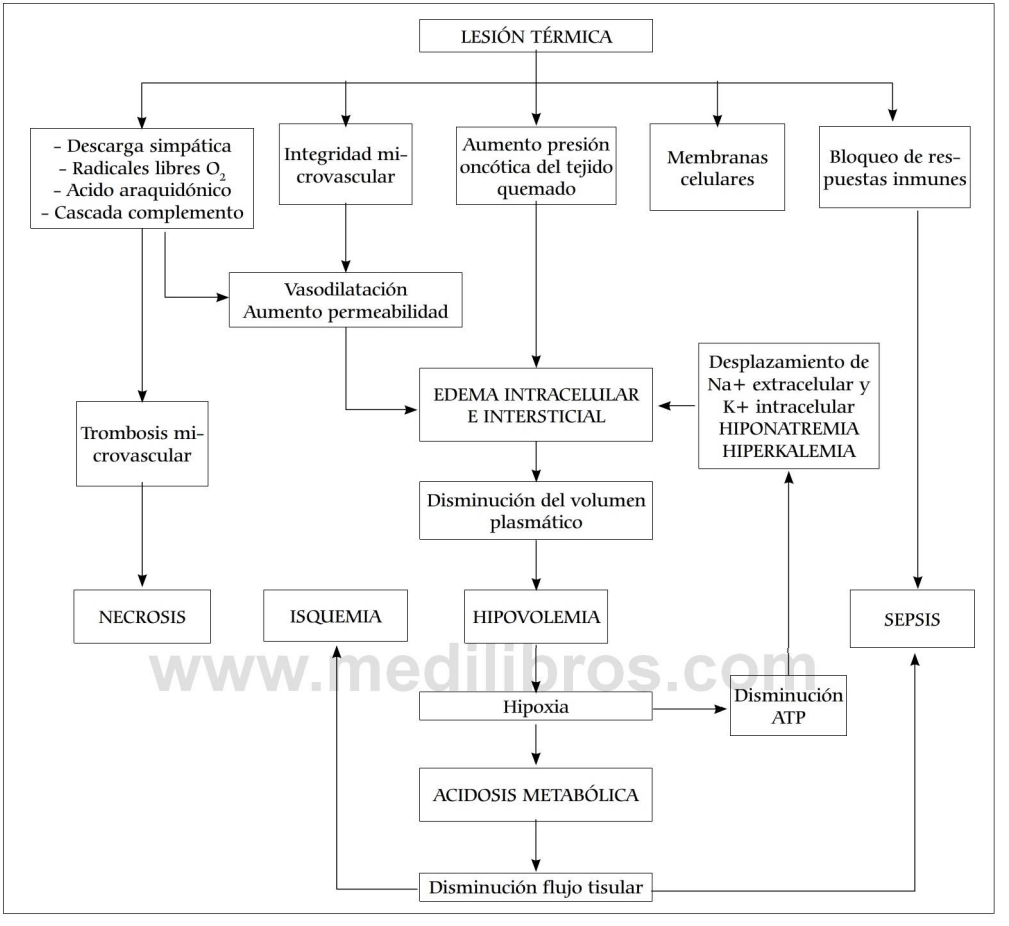
www.medicapanama.com

El período inmediato a la lesión térmica está caracterizado por la combinación de alteraciones hemodinámicas y tisulares locales. Se pierde gran cantidad de líquidos del espacio vascular como resultado en los cambios de permeabilidad, presiones transcapilares tisulares y partículas osmóticamente activas en el área quemada, llegando a perderse hasta el 20% del volumen circulante efectivo.

La magnitud del escape de líquidos del espacio intravascular y la formación de edema puede depender del tipo y profundidad de las lesión térmica (27).

La liberación local de mediadores vasoactivos, como leucotrienos, kininas, prostaglandinas, radicales libres de oxígeno, e histamina, ayudan a promover la pérdida de líquidos en los tejidos.

Además de los anteriores cambios, el gasto cardíaco se compromete como resultado de la disminución en la contractilidad debido a la acción de factores cardiotóxicos circulantes, disminución de la respuesta a las catecolaminas y disminución del flujo coronario (28).



www.medilibros.com

Figura 1. Fisiopatología de las quemaduras. Tomado de Maya, LC. Guía a seguir ante un paciente quemado. En: Sastoque C, editor. Guía práctica para el manejo del niño quemado 1991; 38-39.

El ventrículo derecho tiene alterada su función y está correlacionado con los cambios de la resistencia vascular pulmonar que los quemados presentan. El exagerado volumen ventricular derecho aumenta la tensión de la pared ventricular, incrementando la demanda de oxígeno y posiblemente causando isquemia miocárdica. Además, el llenado ventricular al igual que la compliance ventricular izquierda puede verse comprometido por desplazamiento del septum interventricular (29).

Estudios recientes han mostrado disfunción ventricular izquierda secundaria probablemente a radicales libres, citoquinas inflamatorias y factores de depresión miocárdica (factor inhibidor de macrófagos) (30).

La presión arterial sistémica inicialmente puede estar normal y por lo tanto no es un indicador fidedigno del estado de compromiso circulatorio en un paciente quemado, por lo menos en las primeras horas. Este cambio que se observa en la población infantil pare-

ce explicarse por el aumento de catecolaminas circulantes y renina plasmática elevada (31).

Con la reanimación hídrica adecuada el gasto cardíaco alcanza valores normales en 24-36 horas, pudiendo tornarse hiperdinámico a las 48 horas (aumento del gasto cardíaco y disminución de la resistencia vascular sistémica).

Un determinante importante en los estados de choque es la capacidad de transporte de oxígeno que se encuentra afectada en los quemados. Se puede comprobar la extravasación de eritrocitos a nivel de la quemadura, además la lesión térmica puede destruir directamente los eritrocitos, pero las pérdidas agudas generalmente no sobrepasan el 10% de la masa eritrocitaria corporal total. Sin embargo, la pérdida de plasma es proporcionalmente mayor y el hematocrito aparece elevado por hemoconcentración en los primeros días (32).

Alteraciones del sodio y el potasio

En las primeras horas luego de la quemadura se presenta hiponatremia secundaria a alteración en la función de la ATP asa de la membrana celular por hipoxia e isquemia lo que ocasiona depleción del volumen intravascular y acumulación de agua y sodio a nivel intracelular (33).

Dicha hiponatremia que también puede verse en reanimaciones inadecuadas con soluciones hipotónicas, tiene repercusiones importantes en otros sistemas y es causa importante de complicaciones especialmente neurológicas. La disfunción de la ATP asa acompañada de la destrucción celular explican la presencia de hipercalemia observada en el paciente quemado.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE QUEMADO

El manejo del paciente quemado debe empezar desde el momento mismo de la lesión. La morbilidad y mortalidad están ampliamente influenciadas por el cuidado inicial. En la fase prehospitalaria es de vital importancia detener el proceso de producción de la quemadura. Se deben retirar la ropa de las zonas afectadas, retirar elementos como anillos que puedan ejercer un efecto compresivo en las extremidades.

Se puede disminuir el impacto de la lesión térmica colocando agua fría (15C) una vez ocurrido el accidente, sin embargo se debe tener precaución al realizar este procedimiento, porque puede llevar a hipotermia generalizada y mayores complicaciones. Retardar el transporte para lograr acceso venoso e iniciar reanimación hídrica cuando el centro de referencia se encuentra a menos de una hora de distancia probablemente no se justifica en la mayoría de los casos (34).

Manejo hospitalario

El paciente quemado se considera politraumatizado y como tal dentro del manejo inicial se debe aplicar los principios universales del manejo y control de vía aérea con estabilización cervical si está indicada, (A) apoyo o soporte de ventilación (B), adecuada circulación y manejo de choque (C), evaluación neurológica (D), exposición y control térmico (E), dando prioridad a aquellas lesiones que sean potencialmente fatales. Posteriormente se debe evaluar el tiempo de evolución, tipo, extensión, profundidad de las quemaduras y lesiones asociadas. La aproximación debe ser organizada, práctica, sin pasar por alto ningún detalle.

www.medilibros.com

Permeabilidad de la vía aérea y ventilación

Son prioritarias ya que el edema masivo de la vía aérea puede producir obstrucción de la vía aérea y la muerte. Se debe administrar oxígeno al 100%.Todo niño que presente cuadro clínico de obstrucción de la vía aérea o compromiso marcado del estado de conciencia debe ser intubado. Debe tenerse un alto índice de sospecha de lesiones por inhalación, la cual debe ser sospechada ante la presencia de esputo carbonáceo, signos clínicos de hipoxemia, quemadura facial y/o de vibrisas nasales, estridor, ronquera, quejido y agregados pulmonares a la auscultación.

Circulación

Los cambios hemodinámicos posquemadura son significativos y deben manejarse cuidadosamente para optimizar el volumen intravascular, mantener la perfusión de los órganos y mejorar el envío de oxígeno a los tejidos. Debe

asegurarse por lo menos dos accesos venosos periféricos. Si no hay tejido libre de quemadura, se justifica el colocar estos accesos en la quemadura temprana, cuando la escara todavía está estéril, retardar la reanimación acarrea una alta mortalidad (35).

En ocasiones este acceso es difícil, en cuyo caso se debe practicar infusión intraósea, cateterismo venoso central o venodisección que pueden realizarse en el mismo servicio de urgencias (36, 37).

Para determinar la severidad de la quemadura es necesario evaluar 2 aspectos fundamentales: la extensión y la profundidad. Al determinar con exactitud el tamaño de la quemadura, se tendrá un cálculo adecuado de líquidos porque las fórmulas de reanimación se basan en el área de superficie quemada. Por otra parte, el grado de destrucción tisular –profundidad de la quemadura– determina entre otros la necesidad de hospitalización, tipo de cobertura y en gran medida el resultado estético y funcional final.

Cálculo de la extensión

La extensión de una quemadura se clasifica como un porcentaje del total del área de superficie corporal comprometida por la lesión térmica. Cuando se determina la extensión de una quemadura, para calcular los líquidos a reponer, sólo se incluyen las de segundo y tercer grado. Existen 3 métodos para calcular la superficie corporal quemada:

- Regla de los nueves
- Tabla de Lund y Browder
- Método palmar.

Regla de los nueve 9. Aunque no es precisamente la más exacta en niños, es un método que se usa ampliamente, es fácil de aprender y recordar.

En esta regla todas las partes del cuerpo están divididas en porcentajes de un total, en múltiplos de 9, en donde a la cabeza se le asigna 9%, tronco 36%, extremidades superiores 18%, extremidades inferiores 36% y periné 1%. Para compensar la mayor área cefálica y las extremidades más pequeñas en niños, se hizo una modificación a esta regla para niños menores de 10 años (figura 2, tabla 1). En los miembros inferiores, una vez se ha hecho el ajuste según la edad, debe tenerse en cuenta que cada pie tiene un 2% y el resto corresponderá al muslo y la pierna; siendo el porcentaje del muslo 2% mayor que la pierna.

Tabla 1. Regla de los nueves 9.

Cabeza	9%. Menor de 10 años: (10 - edad años) + 9
Tórax anterior	18%
Dorso	18% incluidos glúteos
Miembros superiores	9% cada uno
Miembros inferiores	36%. Menor de 10 años: 36 - (10 - edad años) para cada miembro dividir en 2.

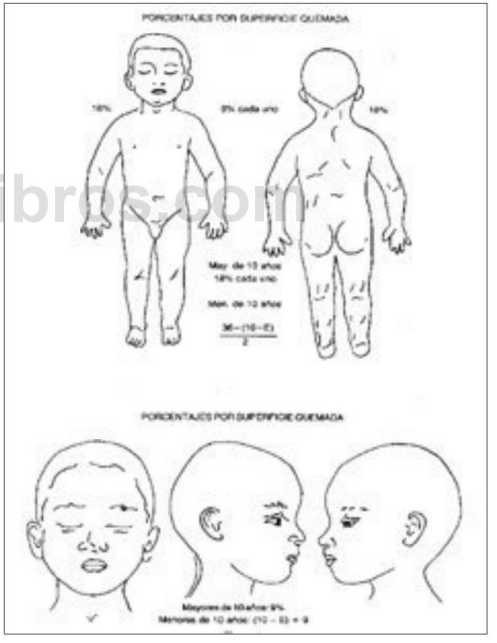


Figura 2. Porcentajes de superficie corporal.

Tabla de Lund y Browder. La extensión de la quemadura puede determinarse de manera más exacta en los niños utilizando esta tabla. Está diseñada para tener en cuenta los cambios

en el tamaño corporal que ocurren con el crecimiento y la mayor área de superficie corporal en la cabeza y la menor en los miembros inferiores, comparada con los adultos. Los porcentajes cambian en la medida que el niño crece (38, 39). Es el método más exacto y eficaz para calcular el área quemada (tabla 2).

Tabla 2. *Lund y Browder.*

Área	Edad – Años					% 2°	% 3°	% Total
	0-1	1-4	5-9	10-15	Adulto			
Cabeza	19	17	13	10	7			
Cuello	2	2	2	2	2			
Tronco anterior	13	13	13	13	13			
Tronco posterior	13	13	13	13	13			
Glúteo derecho	2½	2½	2½	2½	2½			
Glúteo izquierdo	2½	2½	2½	2½	2½			
Genitales	1	1	1	1				
Brazo derecho	4	4	4	4	4			
Brazo izquierdo	4	4	4	4	4			
Antebrazo dere	3	3	3	3	3			
Antebrazo izq	3	3	3	3	3			
Mano derecha	2½	2½	2½	2½	2½			
Mano izquierda	2½	2½	2½	2½	2½			
Muslo derecho	5½	6½	8½	8½	9½			
Muslo izquierdo	5½	6½	8½	8½	9½			
Pierna derecha	5	5	5½	6	7			
Pierna izquierda	5	5	5½	6	7			
Pie derecho	3½	3½	3½	3½	3½			
Pie izquierdo	3½	3½	3½	3½	3½			
				Total				

Murphy JT, Purdue GF. Burn injury. En: Levin DL, Morris FC. Editores. Essentials of Pediatric Intensive Care. Second edition. 1997; 1013.

Método palmar. Cuando hay dudas para la evaluación de la quemadura, se puede aproximar la extensión quemada calculando que el puño cerrado del niño representa el 1% de su área de superficie corporal (40). El área comprometida será tantas veces esté el área de la superficie palmar en la zona quemada. A pesar de parecer relativamente fácil y confiable, es el método que genera más errores e inexactitud en el cálculo de la superficie comprometida (41).

Determinación de la profundidad

Las lesiones térmicas se clasifican según la profundidad en:

1. ***Superficial (primer grado).*** Compromete la epidermis exclusivamente. Como la destrucción se hace en el tejido superficial hay pocas alteraciones de índole general. La piel es rojiza y aclara con la presión, no hay formación de vesículas y son bastante dolorosas. Evolucionan con descamación, prurito y curan espontáneamente sin secuelas en 3-7 días. El ejemplo clásico es la quemadura solar.
2. ***Intermedia (segundo grado).*** Abarca toda la epidermis y gran parte del corion. La piel se encuentra rosada, edematizada y la característica principal es la presencia de ampollas. Son quemaduras extremadamente dolorosas porque las terminales nerviosas están expuestas al medio ambiente. La rapidez de la regeneración de la quemadura depende de la profundidad de la destrucción de las capas cutáneas y si hay o no infección. En las quemaduras de segundo grado superficiales la reparación suele ocurrir sin problemas en un período de 10-14 días, a menos que se infecten; generalmente curan espontáneamente en 10-21 días (figura 3).

www.medilibros.com

Figura 3. Quemadura de II grado superficial.

Las quemaduras de segundo grado profundas son lesiones que se extienden hasta las capas profundas del corion. La superficie quemada puede estar húmeda, pero el exudado que se forma no es tan abundante como en la quemadura de segundo grado superficial, tiene un aspecto moteado, con

predominio de zonas blancas en vez de rojas o rosadas. La regeneración epitelial se hace a base del recubrimiento epitelial de glándulas sudoríparas y folículos pilosos. Si se protege adecuadamente la lesión se cubrirá con una capa delgada de epitelio en término de 25-35 días, pero también puede haber una cicatriz gruesa. Muchas de las quemaduras que se diagnostican como de tercer grado, son en realidad quemaduras de segundo grado profundas (figura 4).

Figura 4. Quemadura de II grado profunda.

3. *Profunda* (tercer grado). Toda la dermis, hasta la capa gruesa de grasa subcutánea, es destruida por la necrosis de coagulación. La piel es seca y acartonada, con una coloración café o de aspecto carbonizado producida por las partículas de la dermis destruida. Este tipo de lesión es indolora ya que las terminaciones nerviosas han sido destruidas. Estas quemaduras requieren injertos ya que todas las capas de la piel han sido destruidas y no quedan células cutáneas que permitan el crecimiento de nueva piel. Si la quemadura es pequeña los injertos pueden no ser necesarios (42) (figura 5).

QUEMADURA DE TERCER GRADO

Reanimación hídrica

Las necesidades de líquidos tienen relación directa con la extensión de la quemadura y con el peso corporal del paciente. Los niños tienen mayor superficie corporal por unidad de masa. Debe conocerse el peso y efectuarse rápidamente el cálculo de la extensión de la lesión.

Figura 5. Quemadura de III grado.

Una de las prioridades en el paciente quemado es el inicio de la reanimación con líquidos tan pronto sea posible. Los niños con quemaduras que excedan el 15% del área de superficie corporal requieren terapia hídrica para el manejo del choque por quemaduras. Aquellos con quemaduras menores del 15% pueden ser manejados con líquidos endovenosos con volúmenes calculados del 150% de las necesidades basales (34). La terapia con líquidos tiene como objetivos específicos:

- Compensar las pérdidas hídricas.
- Suplir el déficit de sodio
- Restaurar el volumen circulante efectivo
- Proveer una buena perfusión
- Corregir la acidosis
- Mejorar la función renal.

Los análisis retrospectivos de los requerimientos hídricos de los pacientes quemados han permitido el desarrollo de múltiples regímenes de líquidos que se basan en la extensión de la quemadura, buscando todos ellos proveer los requerimientos basales y corregir las pérdidas por quemaduras (43, 44).

Las fórmulas más frecuentemente utilizadas son las de Baxter y Parkland para adolescentes y adultos que se basa en el peso y porcentaje de

superficie corporal quemada, distribuidos así:

- Primer día: 4 cc/k/% superficie corporal quemada
- Segundo día: 3 cc/k/% superficie corporal quemada
- Tercer día: 2 cc/k/% superficie corporal quemada
- Se utiliza lactato de ringer.

En niños se prefiere el uso de la fórmula de Carvajal modificada o de Shriners Burns Hospital (Galveston) la cual maneja exclusivamente cristaloides –la fórmula inicial incluía solución glucosada al 4,75% y albúmina al 1,25%–, debido a que tienen mayor área de superficie corporal con respecto al peso que los adultos y los regímenes expresados en área de superficie corporal son más apropiados para el calculo de déficit (44, 46). El cálculo y tipo de líquidos según esta formula se esquematiza en la tabla 3.

Tabla 3. Fórmula de Carvajal modificada (Galveston) para reanimación del paciente quemado en pediatría.

Tipo de cristaloide: lactato de Ringer
Primeras 24 horas
5000cc x ASCQuemada m^2 + 2.000 cc x ASCorporal m^2 con lactato de Ringer.
Segundo día
4000 cc x ASCQ m^2 + 2.000 cc x ASCorporal m^2 con Lactato de Ringer, sin administrar potasio.
Tercer día
3000 cc x ASCQ m^2 + 2.000 cc ASCorporal m^2 con lactato de Ringer. Empezar la administración de potasio 30 mEq/m^2 ASC/día.

La mitad del volumen total calculado se administra en las primeras 8 horas, contadas desde el momento de la quemadura, esto debido a la mayor perdida de plasma durante este periodo, requiriéndose reposición rápida de estas pérdidas. El volumen restante debe administrarse en las siguientes 16 horas cuando disminuye la pérdida de plasma y los requerimientos hídricos. En lo posible se debe evitar la administración de bolos porque pueden aumentar el edema tisular al aumentar el tiempo y la velocidad de pérdida de plasma al espacio intersticial (47).

Algunos otros centros hospitalarios utilizan la formula de Parkland para calcular el déficit (4 cc/k/% superficie corporal quemada) y adicionan líquidos basales a 1500 c/m^2/ superficie corporal total (48, 49).

La capacidad de gluconeogénesis de los escolares y adolescentes es alta, lo que permite que éstos no requieran glucosa durante las fases iniciales de la reanimación. Los lactantes y preescolares (menores de 20 kg) requieren monitoreo estricto de los niveles de glicemia, en ellos puede ser necesario el uso de glucosa de mantenimiento (34).

Uso de coloides

Aun cuando hay controversia al respecto (50), en términos generales se recomienda la administración de coloides después de las primeras 24 horas cuando se ha recuperado la integridad capilar buscando mantener por mayor tiempo el volumen intravascular. El tipo de coloide recomendado puede variar, pero en la mayoría de centros se usa la albúmina al 5% isotónica en infusión continua. Algunos limitan su uso a la presencia de hipoalbuminemia menor de 2 mg/dl, estado hipooncótico o quemaduras mayores del 60% (51, 52). La dosis varía según el porcentaje de superficie corporal quemada como se especifica en la tabla 4.

Tabla 4. Coloides en reanimación del paciente quemado.

Porcentaje quemadura %	Volumen de albúmina
0-30 % quemadura	Ninguna
30-50 % quemadura	0,3 ML/KG/% quemadura/24 horas
50-70% quemadura	0,4 ML/KG/% quemadura/24 horas
70-100 % quemadura	0,5 ML/KG/% quemadura/24 horas

Soluciones hipertónicas

Utilizadas por algunos centros desde hace más de 30 años (53), las soluciones hipertónicas se han propuesto como una medida para disminuir el volumen de líquidos a administrar, mejorar la función miocárdica y proveer algún grado de inmunomodulacion, bajo esas premisas su uso ha venido en amento en varios centros hospitalarios con resultados variables (54).

La experiencia con su uso en la unidad de cuidado intensivo del hospital de La Misericor-

dia ha mostrado grandes beneficios reflejados en menores requerimientos hídricos con menor formación de edemas especialmente en aquellos pacientes previamente reanimados de manera insuficiente o con soluciones hipotónicas.

En estos caso se recomienda el uso de la solución salina al 3% administrada en infusión continua a 1/3 de la dosis calculada por la fórmula de Galveston, controlando estrechamente electrolitos séricos (Na, Cl) y función renal.

Es necesario anotar que las diferentes fórmulas empleadas para calcular los requerimientos hídricos del niño quemado sirven como punto de partida del manejo pero pueden variar dependiendo de múltiples factores, de tal manera que no es infrecuente que se requiera mayor cantidad de líquidos para lograr una adecuada estabilización, por lo tanto es necesaria una evaluación clínica frecuente y juiciosa para realizar ajustes de los líquidos a administrar (55).

METAS DE LA REANIMACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS QUEMADOS

www.medilibros.com

Independiente de la fórmula empleada se deben lograr unas metas en varios sistemas durante la reanimación hídrica y ellas son:

Sensorio	Conciente, no irritable
Temperatura distal	Tibio periféricamente
Tensión arterial sistólica	Menores de un año 760 mm Hg
	Mayores de un año 70-90 más 2 veces edad en años
Pulso 80-180 Por minuto	De acuerdo a la edad
Diuresis	Mínimo 1 mL/ kg/ h_1 (sin glucosuria)
Base exceso	Menor de 2 (34)

El monitoreo del gasto urinario es un indicador clave de la reanimación exitosa. El reemplazo de líquidos debe mantenerse en un volumen que asegure un gasto urinario de 1-2 cc/kg/hora en niños menores de 30 kg y 30-50 ml/hora en mayores. En los niños bien reanimados generalmente hay disminución en los requerimientos hídricos después de las 24 horas de la lesión térmica, cuando empieza a mejorar la integridad microvascular. La administración de líquidos debe disminuirse en la medida en que aumente el gasto urinario.

Durante las primeras 24 horas son raras las alteraciones electrolíticas, porque la reanimación con cristaloides generalmente compensa las pérdidas hidroelectrolíticas de las quemaduras. Sin embargo, es importante monitorizar los niveles séricos de sodio, potasio, cloro, calcio y magnesio.

SITUACIONES ESPECIALES

Lesión por inhalación

Se debe sospechar cuando la quemadura ocurre en recinto cerrado y adicionalmente se encuentra uno o mas de los siguientes signos: esputo carbonáceo, signos clínicos de hipoxemia (Agitación, taquipnea, ansiedad, estupor, cianosis), quemadura facial con quemaduras de vibrisas nasales. Estridor, ronquera, tos, quejido respiratorio o agregados pulmonares a la auscultación (estertores, roncus, sibilancias). Una vez identificada la lesión se debe asegurar la vía aérea precozmente y generalmente se debe considerar la administración de mayor cantidad de líquidos en reanimación (1,2 a 1,5 veces) (56-58).

Quemaduras eléctricas

La combinación de quemadura extensa y lesiones en órganos internos en casos de quemaduras eléctricas especialmente por alto voltaje incrementa la necesidad de fluidos administrar en este tipo de pacientes. Adicionalmente los fenómenos de hipoxia e isquemia y la destrucción muscular masiva que frecuentemente acompaña a estas lesiones puede ocasionar mioglobinuria y llevar a falla renal (34). Por lo anterior dentro de las metas de manejo se debe lograr diuresis mayor de 2 cc/k/h y en caso de ser necesario medidas de alcalinización de orina y uso de diuréticos con el fin de evitar la lesión renal.

Otros tópicos de manejo

Analgesia. El manejo de las quemaduras ne-

cesariamente implica el manejo del dolor y el sufrimiento. El sulfato de morfina es la droga prototipo, produce analgesia, euforia y sedación. La dosis es 0,1-0,2 mg/kg dosis cada 4-6 horas. El fentanyl es 100 veces más potente. La dosis usual es 1-2 micro/kg intermitente cada 1-2 horas o infusión continua de 1-5 micro/kg/min, debe vigilarse la presencia de depresión respiratoria. El ketorolac un antiinflamatorio no esteroideo a dosis de 0,5 mg/kg dosis cada 6 horas, se ha utilizado con seguridad. Para la realización de procedimientos se utiliza la ketamina, la única droga que provoca analgesia intensa a dosis subanestésicas en combinación con una benzodiacepina (59, 60). Cuando se utilizan estos medicamentos en los pacientes quemados se debe pensar que ellos tienen alterados los parámetros farmacocinéticos como la absorción, biodisponibilidad, unión a proteínas, volumen de distribución y el aclaramiento (61).

Escarotomías y escarectomías

En caso de quemaduras circunferenciales del tórax se deben efectuar escarotomías de manera precoz. La escarectomía agresiva y temprana es el tratamiento de elección en las quemaduras profundas; si es posible, debe realizarse en las 24-48 horas posterior a la lesión térmica, una vez el paciente se encuentre estable hemodinámicamente. Esta escisión temprana disminuye la incidencia de infección, sepsis y promueve la cicatrización rápida.

Profilaxis antitetánica

Debe recordarse que las quemaduras son heridas tetanógenas, por lo tanto, debe documentarse el estado de inmunización del paciente. Si hay alguna duda debe administrarse inmunización activa. Lo anterior es muy importante en quemaduras extensas, profundas y muy contaminadas.

CRITERIOS PARA REMISIÓN DE PACIENTES QUEMADOS A CENTROS ESPECIALIZADOS

Existen criterios de remisión a centros especializados claramente definidos por la Asociación americana de quemaduras. Ellos son:

1. Quemaduras de segundo grado de más del 10% del ASC
2. Quemaduras de tercer grado mayor del 5% en cualquier grupo de edad
3. Quemaduras que comprometan áreas especiales: cara, manos, pies, genitales, periné y grandes articulaciones
4. Quemaduras eléctricas
5. Quemaduras químicas con grave riesgo de alteración funcional o cosmética
6. Lesiones por inhalación
7. Quemaduras en pacientes con enfermedades preexistentes que puedan complicar el manejo, prolongar la recuperación o aumentar la mortalidad
8. Quemaduras asociadas a politraumatismo
9. Niños quemados que requieran manejo de rehabilitación prolongado o soporte psicológico
10. Quemaduras circulares de extremidades y tórax
11. Centro hospitalario no calificado para el manejo.

Tomado de American Burn Association Advanced Burn Life Support Course-Instructors Manual. Chicago, Ill: American Burn Association 2001; 13-23.

www.edimbros.com

CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN

Éstos deben ceñirse a un protocolo establecido, el cual a su vez debe ser lo suficientemente flexible, de tal manera que permita incluir las lesiones que en determinado momento puedan comprometer la vida, además de las complicaciones. Para definir necesidad o no de hospitalización las quemaduras se clasifican en leves, moderadas y graves.

Quemaduras leves: quemaduras intermedias de menos del 5% y profundas de menos del 2%. Pueden ser tratadas de manera ambulatoria.

Quemaduras moderadas: quemaduras intermedias del 5-10% y profundas de 2- 5%, que no comprometan alguna de las áreas denominadas especiales. La mayoría de estos pacientes requieren hospitalización pero no terapia intensiva.

Quemaduras graves: quemaduras intermedias de más de 10% y profundas de más del 5% de extensión. Todas las quemaduras que comprometan cara, ojos, pabellones auriculares, manos, pies y periné. Todas las quemaduras

eléctricas y todas las quemaduras complicadas con lesión por inhalación o trauma asociado. Siempre requieren hospitalización y de acuerdo al compromiso, manejo en cuidado intensivo.

Determinantes de mortalidad

El éxito en el tratamiento de quemaduras severas ha mejorado el pronóstico de ellas en las últimas décadas, con base en estos adelantos algunos investigadores han intentado evaluar el riesgo de mortalidad y pronostico de pacientes con trauma térmico. Dichos modelos predicen la supervivencia o mortalidad luego de quemaduras severas de acuerdo a las características demográficas tales como edad, sexo, extensión de la lesión y presencia o no de lesión por inhalación sin tomar en cuenta los efectos del tratamiento (62-64).

Sin embargo, estudios más recientes han involucrado en la predicción de supervivencia además de las características demográficas, la serie de eventos ocurridos luego de la lesión, lo que sugiere que el tipo y la calidad del tratamiento establecen diferencia vital en el pronóstico.

Dentro de dichos eventos se incluyen factores de intervención terapéutica durante el traslado, manejo inicial y hospitalización, tales como tiempo en lograr acceso venoso, tipo y volumen de líquidos administrados en las primeras 24 horas, necesidad de soporte ventilatorio o vasopresor, desarrollo de insuficiencia renal, lesión por inhalación o, trombocitopenia entre otros.

Con base en los datos anteriores se concluye que además de las características demográficas ampliamente utilizadas como predictores de mortalidad, se deben considerar las medidas de intervención terapéutica, la necesidad de soportes y el desarrollo de complicaciones infecciosas como un todo para definir el pronóstico de las quemaduras en la edad pediátrica.

REFERENCIAS

1. Janzekovic Z. A new concept in the early excision and immediate grafting of burns. J Trauma 1970; 10: 1103-8) (Hendon DN, Gore D, Cole M. Determinants of mortality in pediatric patients with greater than 70% full-thickness total body surface area thermal injury treated by early total excision and grafting. J Trauma 1987; 27: 208-12.
2. Brigham PA, McLoughlin E. Burn incidence and medical care use in the United States: Estimates, trends, and data sources. J Burn Care Rehabil 1996; 17: 95-107.
3. Gordon, M Goodwin CW. Burn management: Initial assessment, management, and stabilization. Nurs Clin North Am 1997; 32: 237-249.
4. Rossignol AM, Boyle CM, Locke JA, et al. Hospitalized burn injuries in Massachusetts: An assessment of incidence and product involvement. Am J Public Health 1986; 76: 1341-1343.
5. Sheridan RL, Ryan CM, Petras LM, et al. Burns in children younger than two years of age: An experience with 200 consecutive admissions. Pediatrics 1997; 100: 721-723 abuse or neglect. (Norwood, SS. Burns. En: Norwood SS, Zaritsky AL, editors. Pediatric Emergency. Evaluation and Assessment Course. The University of Tennessee. Second edition. 1993; 1-22.
6. Erdmann TC, Feldman KW, Rivara FP, et al. Tap water burn prevention: The effect of legislation. Pediatrics 1991; 88: 572-577.
7. Ramzy PI, Barrett JP, Herndon DN. Thermal injury. Critical Care Clinics 1999; 15(2): 333-351.
8. Hendon, DN, LeMaster J, Beard S. The quality of life after major thermal injury in children: an analysis of 12 survivors with greater than or equal to 80% total body, 70% third degree burns. J Trauma 1986; 26: 609-19.
9. Hongskin H, Mustoe TA. Structure and function of skin. En: Achauer BM, Eriksson E, Guyuroni B, editors. Plastic Surgery. Indications, operations and outcomes. Mosby. Volumen I. 2000; 23-35.
10. Ellenhorn M, Barceloux DG. Carbon monoxide. En: Ellenhorn M, Barceloux DG, editores. Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. Elsevier. 1988; 820-29.
11. Youn Y, LaLonde C, Demling R. The role of mediators in the response to thermal injury. World J Surgery 1992; 16: 30-68.
12. Garner WL. Thermal burns. En: Achauer BM, Eriksson E, Guyuroni B, editors. Plastic Surgery. Indications, operations and outcomes. Volumen I. Mosby 2000; 357.
13. Lund T, Onarhein H, Reed RK. Pathogenesis of edema formation in burn injuries. World J Surgery 1992; 16: 2-9.
14. Lund T, Onarhein H, Reed RK. Pathogenesis of edema formation in burn injuries. World J Surgery 1992; 16: 2-9.
15. Trofino RB, Braun AE. Pathophysiology of burns. In: Trofino RB, ed. Nursing Care of the Burn–Injured Patient, Philadelphia, Pa: FA Davis; 1991: 13-27.
16. Merz J, Schrand C, Mertens D, Foote C. Porter k Wound Care of the Pediatric Burn Patient. AACN Clinical Issues 2003; 14(4): 429-441.
17. Herndon DN, Langner F, Thompson P. Pulmonary injury in burned patients. Surg Clinics North America 1987; 67: 31-46.
18. Youn Y, LaLonde C, Demling R. The role of mediators in the response to thermal injury. World J Surgery 1992; 16: 30-6.
19. Drost AC, Burlesson DG, Cioffi WG. Plasma cytokines following thermal injury and their relationship with patient mortality, burn size, and time postburn. J Trauma 1993; 35: 335-339.
20. Robson M, Del Beccarro E, Heggers J. Increased dermal perfusion after burning by decreasing thromboxane production. J Trauma 1980; 20: 722-726.
21. Preiser JC, Reper P, Vlasselaer D. Nitric oxide production is increased in patients after burn injury. J Trauma 1996; 40: 368-71.
22. Wilmore DW, Long JM, Mason AD. Catecholamines: mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. Annals Surgery 1974; 180: 653-669.

23. Joshi W. Effects of burns on the heart. JAMA. 1970. 211(13):2130-34.
24. Wesley JA. Mechanisms of immunologic suppression in burn injury. J Trauma 1990; Suppl30: S70-S75.
25. Burleson DG, Mason AD, Pruitt BA. Lymphoid subpopulation changes after thermal injury with infection in an experimental model. Annals Surgery 1988; 207:208-212. Abraham E. Host defense abnormalities after hemorrhage, trauma, and burns. Critical Care Medicine 1989; 17: 934-939.
26. Rubin WD, Mani MM, Hiebert JM. Fluid resuscitation of the thermally injured patient. Clinics in plastic surgery 1986; 13(1): 9-20.
27. Leape LL. Initial changes in burns: Tissue changes in burned and unburned skin of Rhesus monkeys. J Trauma 1970; 10: 488-502. Demling RH, Mazes RB, Witt RM. The study of burn wound edema using dichromatic absorptiometry. J Trauma 1978; 18: 124-128.
28. Horton JW, Burton KP, White DJ. The role of toxic oxygen metabolites in a young model of thermal injury. J Trauma 1995; 39: 563-9. Wang C, Martyn JA. Burn injury alters beta-adrenergic receptor and second messenger function in rat ventricular muscle. Critical Care Medicine 1996; 24: 118-24.
29. Lorente JA, Gordo F, Arévalo JM. Cambios hemodinámicos en pacientes con quemaduras. En: Lorente JA, Esteban A, editores. Cuidados intensivos del paciente quemado. Springer- Verlag Ibérica 1998; 353-369.
30. Horton J. Left ventricular contractile dysfunction as a complication of thermal injury shock, Shock 2004; 22(6): 495-507.
31. Fallner B, Reven S. Hypertension in children with burns. J Trauma 1978; 18: 213-216.
32. Harris RL, Cottam GL. The pathogenesis of abnormal erythocyte morphology in burns. J Trauma 1981; 21: 13-15.
33. Rubin WD, Mani MM, Hiebert JM. Fluid resuscitation of the thermally injured patient. Clinics in plastic surgery 1986; 13(1): 9-20.
34. Sheridan R. Burns. Crit Care Med 2002; 30(11 Suppl): S500-S514.
35. Wolf SE, Rose JK, Desai MH. Mortality determinants in massive pediatric burns: An analysis of 103 children with > 80% TBSA burns. Annals Surgery 1997; 225: 554-569.
36. FJ Spivey WH. Intraosseus infusion. En: Roberts JR, Hedges JR, editors. Clinical Procedures in Emergency Medicine. WB Saunders. 3 edición. 1998; 394-401.
37. Maya LC. Cateterismo venoso central en pediatría. Pediatría 1998; 33: 166-175.
38. Morehouse JD, Finkelstein JL, Marano MA. Resuscitation of the thermally injured patient. Critical Care Clinics 8(2): 355-365.
39. Finlkestein JL, Schwartz SB, Madden MR. Pediatric Burns: An overview. Pediatric Clinics North America 1992; 39(5): 1145-1163.
40. Nagel TR, Schunk JE. Using the hand to estimate the surface area of a burn in children. Paediatr Emerg care 1997; 13(4): 254-5. Advanced trauma life support student manual, 6th ed. American College of Surgeons; 1997; 276.
41. Mathew R, Kumar DR, Vidyadharan R, Erdmann M. Burns area estimation—an error perpetuated Burns 2004; 30: 481-482.
42. Artz CP, Moncrief JA. Tratamiento local inicial. En: Artz CP, Moncrief JA, editores. Tratado de quemaduras. 2 edición. Interamericana 1972; 139-143.
43. Pruitt BA. Fluid resuscitation for extensively burned patients. J Trauma 1981; 21: 690-692.
44. Carvajal HF. A physiologic approach to fluid therapy in severely burned children. Surgery Gynecology Obstetrics 1980; 150: 379-384.
45. Carvajal HF. A physiologic approach to fluid therapy in severely burned children. Surgery Gynecology Obstetrics 1980; 150: 379-384.
46. Muller MJ, Herndon DN. The challenge of burns. JAMA 1994; 343: 216-220.
47. Morehouse JD, Finkelstein JL, Marano MA. Resuscitation of the thermally injured patient. Critical Care Clinics 8(2): 355-365.
48. Merz J; Schrand C; Mertens D; Wound Care of the Pediatric Burn Patient. The Shriners Hospital for Children-Cincinnati, AACN Clinical Issues. Volume 14, Number 4, pp. 429-441.
49. Cochrane. Injury group albumin reviewers (1998) Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomized controlled trials BMJ 317: 235-240.
50. Greenhalgh DG, Hoosinger TA, Kagan RJ, et al. Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: A prospective randomized trial. J Trauma 1995; 39: 67-73.
51. Gueugniaud H, Bertin M, Maight P. Current advances in the initial management of major thermal burns. Intensive Care Med 2000; 26: 848-856.
52. Monafo WW, Halverson JD, Schechtman K. The role of concentrated sodium solutions in the resuscitation of patients with severe burns. Surgery 1984; 95: 129-135.
53. Cochrane. Bunn F, Roberts I, Tasker R, Akpa E. Soluciones hipertónicas de cristaloide versus casi isotónicas para la reanimación con líquidos en pacientes gravemente enfermos (Revisión Cochrane). Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2005. Oxford.
54. Friedrich JB, Sullivan S, Engrav LH. Et al. Is supra-Baxter resuscitation in burn patients a new phenomenon? Burns 2004; 30: 464-466.
55. Niann-Tzyy Dai, Tim-Mo Chen, Tian-Yeu Cheng, et al. The comparison of early fluid therapy in extensive flame burns between inhalation and noninhalation injuries. Burns 1998; 24: 671-675.
56. Cancio L. Chávez S, Alvarado-Ortega M, et al. Predicting Increased Fluid Requirements During the Resuscitation of Thermally Injured Patients. J Trauma 2004; 56: 404-414.
57. Merz, Schran C, Mertens D, Foote C, et al. Wound Care of the Pediatric Burn Patient AACN Clinical Issues Volume 14, Number 4, pp. 429-441.
58. Henry DB, Foster RL. Burn pain management in children. Pediatric Clinics North America 2000; 47: 36-45.
59. Gutstein HB, Johnson KL, Hear MB. Oral ketamine preanesthesic medication in children. Anesthesiology 1992; 76: 28-32.
60. Martyn JA. Clinical pharmacology and drug therapy in the burned patient. Anesthesiology 1986; 65: 67-75.
61. Wolf SE, Rose JK, Desai MH, Mileski JP, Barrow RE, Herndon DN. Mortality determinants in massive pediatric burns. An analysis of 103 children with > or = 80% TBSA burns (> or = 70% full thickness). Ann Surg 1997; 225: 554-65.
62. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. N Engl J Med 1998; 338: 362-66.
63. O'Keefe GE, Hunt JL, Purdue GF. An evaluation of risk factors for mortality after burn trauma and the identification of gender dependent differences in outcomes. J Am Coll Surg 2001; 192: 153-60.
64. Spies M, Herndon DN, Rosenblatt JI, Sanford AP, Wolf S. Prediction of mortality from catastrophic burns in children. Lancet 2003; 361: 989-94.

www.freelibros.com

IV. Fisiología y trastornos electrolíticos

Insuficiencia renal aguda y crónica. Complicaciones ácido-bases y electrolíticas

21

Ivonne J. Cárdenas, MD; Ricardo Gastelbondo Amaya, MD

Son múltiples las funciones en las cuales se ve implicado el riñón como órgano vital de la economía corporal, entre éstas, el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico. La presencia de eventos agudos o crónicos que afecten directamente a este órgano puede llevar a la alteración de estos procesos dando como resultado alteraciones clínicas y paraclínicas que si no son reconocidas y tratadas a tiempo pueden llevar a falla definitiva en su función. Teniendo en cuenta lo anterior, se realiza una revisión de los principales trastornos electrolíticos y acido-básicos vistos en pacientes con un enfoque diagnóstico y terapéutico.

www.medilibros.com

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Definición

La insuficiencia renal aguda (IRA) se define como un deterioro rápido (horas o semanas) de la rata de filtración glomerular la cual persiste aun después de corregir la causa precipitante (1). En pediatría, se evidencia por un incremento en la concentración sérica de creatinina del 50% con respecto a la basal, incremento en los productos de degradación de nitrogenados y disminución del gasto urinario (menos de 0,5-1 ml/kg/h) (2).

Constituye un síndrome clínico que puede ser consecuencia de causas diversas y que requiere de su reconocimiento y diagnóstico precoz, con el fin de instalar el tratamiento apropiado y evitar el desarrollo de múltiples complicaciones asociadas (3).

Incidencia

En grandes estudios practicados en adultos, la incidencia de IRA fue 209 por millón, la falla prerrenal y la necrosis tubular aguda se encontraron en un 21% y 45% respectivamente. Estudios similares no han sido practicados en niños, pero se estima que la incidencia es de 0,8 por 100.000 pacientes (4). En el grupo de los recién nacidos la incidencia varía entre el 8% y 24%, notándose una aumento en la presentación en los pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca (4, 5).

Etiología

La IRA puede ser clasificada en tres grandes grupos: falla prerrenal, intrarrenal/enfermedad del parénquima renal y posrenal/obstructiva. En la tabla 1 se enlistan las causas de IRA en infantes y niños para cada grupo anteriormente mencionado (2).

Fisiopatología

Falla prerrenal

Los mecanismos de autorregulación renal que se generan en respuesta a la hipoperfusión renal incluyen el reflejo miogénico, retroalimentación glomerulotubular y la angiontensina II. El reflejo miogénico comprende la habilidad de la arteriola aferente para dilatarse o contraerse en respuesta a la presión sobre sus paredes, este reflejo actúa independientemente de la inervación neurogénica del riñón. Como resultado de este reflejo, la arteriola eferente se dilata y ayuda a mantener el flujo sanguíneo en un evento de hipoperfusión renal.

Tabla 1. Causas de insuficiencia renal aguda en niños.

1. Prerrenal
• Depleción del volumen intravascular
• Hemorragia/sangrado
• Deshidratación severa
• Diarrea/vómito/pérdidas gastrointestinal
• Drenaje por sonda nasogástrica
• Tercer espacio (sepsis, quemaduras, trauma, síndrome nefrótico, síndrome de fuga capilar)
• Diabetes insípida de origen central o nefrogénico
• Pérdida de sal (renal o por desórdenes adrenales)
• Diuresis (osmótica o inducida por drogas)
• Disminución del volumen sanguíneo efectivo intravascular
• Insuficiencia cardíaca congestiva
• Taponamiento cardíaco
• Pericarditis
• Falla hepática
2. Intrarrenal /enfermedad del parénquima renal
• Necrosis tubular aguda
• Injuria isquemia/hipoxia
• Inducida por drogas/toxinas exógenas
• Antibióticos nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina B)
• Antiinflamatorios no esteroideos
• Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
• Antagonistas del receptor II de angiotensina
• Agentes contraste radiológico
• Metales pesados
• Litio
• Solventes orgánicos (etinil glicol)
• Rabdomiolisis (mioglobinuria)
• Hemólisis (hemoglobinuria)
• Síndrome de lisis tumoral
• Síndrome hemolítico urémico
• Glomerulonefritis aguda
• Glomerulonefritis rápidamente progresiva
• Nefritis intersticial aguda
• Inducida por drogas
• Idiopática
• Infección/pielonefritis
• Injuria vascular
• Necrosis cortical
• Trombosis de vena/arteria renal
• Hipertensión maligna
• Enfermedad renal congénita
• Hipoplasia/displasia renal
• Enfermedad quística renal (displasia quística, enfermedad poliquística)
3. Posrenal/obstructiva
• Obstrucción ureteral (valvas de uretra posterior)
• Obstrucción ureteral bilateral
• Litiasis
• Abscesos o hematomas retroperitoneales
• Vejiga neurogénica
• Drogas agentes anticolinérgicos

La retroalimentación tubuloglomerular es una respuesta autorreguladora (constricción y dilatación) de la arteriola aferente por una variación en la entrega de cloro a la mácula densa de la nefrona correspondiente. El rol de la angiotensina II endógena en la regulación del flujo renal en la hipoperfusión es complejo. En general, la angiotensina II tiene propiedades vasoconstrictoras las cuales incrementan la resistencia vascular tanto en la arteriola aferente como en la eferente. También disminuye el coeficiente de filtración glomerural, eleva la resistencia arteriolar aferente incrementando la resistencia arteriolar eferente manteniendo la filtración glomerular lo cual incrementa la fracción de filtración. El efecto neto de la angiontensina II sobre la circulación glomerular en la azoemia prerrenal es el ayudar a preservar la filtración glomerular. Otros factores que juegan un papel significativo en el sistema de autorregulación durante la hipoperfusión renal son la estimulación simpática neural, síntesis de prostaglandinas renales y concentración en la circulación de vasopresina (6).

Con respecto al sodio, la IRA prerrenal se caracteriza por depleción de agua y sodio, la cual es medida por un incremento en la concentración de aldosterona y vasopresina. La hipoperfusión renal estimula la liberación de renina por lo riñones, la cual a su vez genera liberación de angiotensina e incremento de la síntesis de aldosterona. La elevación de la osmolaridad plasmática es el estímulo primario para la liberación de vasopresina desde la región posterior de la hipófisis; a su vez la deshidratación moderada (más de 5% de deshidratación) puede también promover la secreción de vasopresina. Cuando la aldosterona incrementa la reabsorción de sodio en el segmento distal de la nefrona, la vasopresina incrementa la reabsorción tubular de agua. El efecto de estas dos respuestas compensatorias renales es la disminución de volumen urinario y la reducción del contenido urinario de sodio (6).

Falla renal intrínseca

Hemodinámica/Nefrotoxicidad

La hipoperfusión prolongada y severa lleva comúnmente a la falla renal intrínseca. La patogénesis aún no está bien definida y está sujeta a múltiples discusiones. Se han propuesto dos potenciales mecanismos:

www.medilibros.com

a. Disminución del flujo sanguíneo renal y del coeficiente de filtración glomerular: Secundario a la disminución del flujo sanguíneo cortical que afecta la circulación medular, proceso posiblemente mediado por la presencia de angiotensina II, liberación de prostaglandinas vasodilatadoras, estimulación simpática, vasopresina y endotelina. Sin embargo, la vasoconstricción sola no puede explicar la falla en la filtración glomerular y lo isquemia observada en los procesos intrínsecos renales. En estudios experimentales en animales se ha observado que las células mesangiales poseen propiedades contráctiles y responden a la angiotensina II, disminuyendo el área de superficie glomerular para la filtración clínicamente expresada como una disminución el coeficiente de filtración glomerular.
b. Obstrucción tubular: secundaria a la ocupación del lumen tubular por dendritus celulares. No solamente se evidencia daño por la disminución de filtrado glomerular, también por incremento en la presión hidróstatica en la cápsula de Bowman.

Vascular/ Enfermedad glomerular

La oclusión arterial y/o venosa como complicación de la cateterización umbilical es frecuente en los recién nacidos, aunque existen otras patologías como la diabetes gestacional, asfixia perinatal y cardiopatía congénita cianosante donde también se puede observar. La trombosis de la vena renal puede acompañar estados de deshidratación hiperosmolar o estados de hipercoagulabilidad como síndrome nefrótico o policitemia. Otra forma de enfermedad vascular oclusiva es el Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) en donde se observa lesión endotelial de la microvasculatura lo que genera depósito intraluminal de trombos de fibrina y plaquetas con reducción u obliteración del flujo sanguíneo capilar y del área de superficie de filtración. Por último las enfermedades de la microvasculatura afectan los capilares glomerulares (ejemplo: vasculitis, glomerulonefritis exudativa) lo cual lleva a falla renal (6).

Falla posrenal

La obstrucción ureteral completa en modelos experimentales está caracterizada por un aumento en la presión hidrostática de los uréteres y la cápsula de Bowman, la cual disminuye lentamente después de 24 horas, especialmente si la obstrucción es unilateral.

Se ha observado una respuesta bifásica inicialmente aumento de la presión en las primeras horas con posterior declive el cual persiste con obstrucción continua. El aumento del flujo sanguíneo renal notado en las primeras 24 horas es probablemente mediado por la síntesis intrarrenal de prostaglandinas vasodilatadoras. La filtración glomerular en la obstrucción ureteral declina progresivamente y el fenómeno que aparece puede ser de origen multifactorial.

La disminución tubular progresiva puede disminuir la respuesta de la hormona antidiurética, con alteración de la acidificación y la excreción de potasio, lo cual puede llevar a hiperkalemia y acidosis tubular distal (6).

Alteraciones electrolíticas y ácido-básicas: Diagnóstico y manejo

Las alteraciones vistas con más frecuencia en paciente con IRA son:
a. Hiponatremia
b. Hiperkalemia
c. Hipocalcemia
d. Hiperfosfatemia
e. Acidosis metabólica.

Hiponatremia

- Usualmente debida a incremento de agua en el espacio extracelular asociada a depleción del sodio urinario.
- En pacientes con IRA no oligúricos se puede realizar reemplazo con fluidos que contengan sodio.
- En la fase poliúrica usualmente se excreta grandes cantidades de sodio requiriendo una suplementación de sodio adicional.
- Pacientes con natremia inferior a 120 meq/lt pueden presentarse síntomas neurológicos severos por lo cual en estos casos está indicada la administración de solución sali-

www.medilibros.com

na hipertónica 3% (la cual puede ser preparada con 25 cc de cloruro de sodio y 75 cc de agua destilada) la cual contiene una concentración de sodio de 513 meq/lt, administrando bolo de 0,5 cc/kg en 30 minutos.
- En caso hiponatremia leve (135-130 meq/lt), moderada (130-125 meq/lt) o severa (> 125 meq/lt) sin síntomas neurológicos se puede calcular el déficit de sodio de acuerdo a la siguiente fórmula:

Sodio administrar: Peso x Kg Peso x (Sodio deseado – Sodio actual) x 0,6

Se debe realizar la corrección teniendo en cuenta que se debe corregir 0,5 meq/hora para evitar complicaciones secundarias a la corrección rápida.

Hiperkalemia

- Debido a que el riñón es responsable de la excreción de aproximadamente el 90% del potasio ingerido diariamente, la reducción de la filtración glomerular en paciente con IRA produce hiperkalemia.
- Es una complicación común de la IRA y puede llegar a ser fatal, usualmente como resultado de una disfunción del ritmo cardíaco.
- La hiperkalemia ocurre típicamente en pacientes oligúricos si no se realiza una restricción temprana del potasio.
- El tratamiento está basado en la severidad del desorden dado por los niveles séricos de potasio: leve (5,5 a 6 meq/lt), moderado (6,5 a 7 meq/lt) y severo (> 7 meq/lt).
- En casos leves se puede realizar manejo con diuréticos en asa, salbutamol, kayexalate, restringir potasio en la dieta. En casos severos se dializan, o en pacientes en quienes se presentan toxicidad cardiaca aplicar gluconato de calcio o parálisis muscular se debe iniciar tratamiento urgente encaminado a impulsar el potasio hacia las células, con kayexalate y diálisis. En la tabla 2 se resumen las modalidades disponibles para el tratamiento de la hiperkalemia. Se debe realizar un registro electrocardiográfico continuo durante todo el tratamiento en los casos severos, puesto que se pueden presentar arritmias (7).

Hipocalcemia

- Se presenta por menor producción del metabolito activo de la vitamina D 1,25 dihidroxicolecalciferol por el riñón, resistencia esquelética a la acción de la hormona paratiroidea, hiperfosfatemia (secundaria a retención de potasio), disminución de la toma

www.medilibros.com

Tabla 2. Tratamiento de la hiperkalemia.

Urgente				
Modalidad	**Mecanismo de acción**	**Duración**	**Dosis**	**K eliminado del organismo**
Gluconato de calcio al 10%	Antagoniza las anomalías de la conducción cardíaca	1 hora	0,5 cc/kg	0
Bicarbonato de sodio al 7,5%	K se distribuye en el interior de las células	1 a 2 horas	2-3 meq/kg	0
Salbutamol	K se distribuye en el interior de las células	4 a 6 horas	0,15 mg/kg micronebulizado	0
Insulina	K se distribuye en el interior de las células	4 a 6 horas	0,1 U/kg + Glucosa 50% 1 ml/kg	0
Sulfonato poliestirénico de sodio (Kayexalate)	Resina de intercambio iónico: se une al potasio	1 a 3 horas	1 gr/kg oral (con 3-4 ml de sorbitol 70%/g de resina) o rectal (con 10 ml de sorbitol 70%/g de resina)	0,5 a 1 mEq/gr
Hemodiálisis	Eliminación extracorpórea de K	48 horas	Flujo sanguíneo ≥ 200 a 300 mL/min	200 a 300 mEq
Diálisis peritoneal	Elim horasinación peritoneal de K	48 horas	Intercambio rápido, 3 a 4 L/h	200 a 300 mEq
No urgente				
Diurético de Asa	Aumento en la excreción renal de K	0,5-2 horas	1 mg/kg/dosis	Variables

de calcio y disminución en la absorción gastrointestinal.
- Clínicamente se puede observar temblor fino de los dedos, signo de Chvostek y Trousseau, hiperexitabilidad, fibrilaciones musculares y crisis convulsivas.
- En la mayoría de los casos la hipocalcemia es leve y no requiere tratamiento específico. En casos sintomáticos severos se debe realizar manejo con gluconato de calcio por vía endovenosa, con dosis de 100 a 200 mg/kg.

Hiperfosfatemia

- Se presenta en consecuencia a la disminución importante de la excreción renal de fosfatos.
- El tratamiento se basa en la restricción del ingreso de fosfato y en la administración de fijadores de fósforo orales como el carbonato de calcio 300 mg/kg/día dividida en tres tomas.

Acidosis metabólica

- En circunstancias normales, el metabolismo produce aproximadamente 1 meq/kg/día de iones hidrogeno. En paciente infectados o con otras causas que generen catabolismo este valor se aumenta. La capacidad excretora del ion hidrógeno es frecuentemente inadecuada para mantener el equilibro ácido base presentándose acidosis metabólica debido a la retención de aniones ácidos por el riñón.
- La acidosis se caracteriza por una brecha aniónica elevada, reducción del pH (< 7,2) y de la concentración sérica de bicarbonato.
- Habitualmente no se requiere tratamiento para la acidosis metabólica a menos que el pH sérico sea menor de 7,2 o la concentración de bicarbonato sea menor de 10 mEq/lt. La dosis recomendada en estos casos es de 1-3 mEq/kg de peso o calculando con la siguiente fórmula:

Dosis mEq: (HCO_3 deseado – HCO_3 actual) x kg de peso x 0,6

Si no hay control adecuado se lleva a diálisis peritoneal.
Indicaciones de diálisis en trastornos hidroelectrolíticos y ácido-básicos en IRA

1. Hipervolemia refractaria al tratamiento médico
2. Hiponatremia grave debajo de 120 Meq/L
3. Hiperkalemia refractaria al tratamiento conservador con niveles de 7 mEq/L o mas
4. Acidosis metabólica grave con pH inferior a 7,2 o bicarbonato de sodio de 10 o menos
5. Hipocalcemia e hiperfosfatemia con producto calcio fósforo mayor de 65
6. Edemas refractarios al manejo médico y oliguria
7. Anuria.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Definición

La Insuficiencia Renal Crónica (IRC) se define como la perdida irreversible de la función renal que resulta del deterioro progresivo de la estructura anatómica renal que impide el mantenimiento de la homeostasis orgánica y se traduce en un cuadro clínico multisistémico producto de la intoxicación endógena (6, 8).

También se puede definir como concentraciones séricas de creatinina dos o más veces mayor que lo normal para la edad y género o una filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal por al menos 3 meses. Según las anteriores medidas (filtración glomerular y creatinina) la IRC se puede clasificar en leve, moderada y severa. (Tabla 3).

Se debe sospechar síndrome urémico (uremia) en pacientes con filtración glomerural $\leq$ 10% de lo esperado para la edad, en quienes se presenta pérdida de apetito, náuseas, vómito, hipo, fatiga, pericarditis, convulsiones, si no se inicia terapia dialítica urgente lleva a coma y muerte (9).

Incidencia

La incidencia en promedio es de 3 a 6 niños/millón de habitantes/año (10), la cual varía de acuerdo a la zona geográfica valorada. En el registro norteamericano la incidencia para niños (0-19 años de edad) es en promedio 11 por millón. Cuando se examinan por raza, los asiáticos de islas de Pacífico (8/millón), nativos de Norteamérica (11/millón) y blancos (10/millón) se observa menor incidencia con

www.medilibros.com

Tabla 3. Clasificación de la insuficiencia renal crónica.

Grado	Filtración glomerular	Creatinina	Clínica
Leve	80% al 50% 90 a 50 ml/min/1.73 m² SC	1 – 2 mg%	Usualmente asintomáticos
Moderada	50% al 25% 50 a 10 ml/min/1.73 m² SC	2 – 10 a 10 mg%	Usualmente asintomáticos. Se detectan alteraciones a nivel sanguíneo como acidosis y en orina como microproteinuria. Algunos lactantes presentan disminución en la curva de crecimiento y pobre ganancia de peso
Severa	< 25% < 10 ml/min/1.73 m² SC	8 a 10 mg% en niños mayores 4 a 5 mg% en lactantes	Clínica evidente
Estado terminal	< 10% > 5 ml/mim/1.73 m² SC		Terapia dialítica

respecto a los de raza negra que en promedio tienen 17 por millón de la población infantil, pues en éstos hay un incremento en el porcentaje que entra con enfermedad terminal entre 15 y 19 años de edad (11).

En otros sitios como Canadá y Europa donde los datos pediátricos son obtenidos hasta los 15 años de edad, los ajustes varían ampliamente con un promedio de 9,7/millón de población ajustada. En América Latina la incidencia de IRC tiene un amplio rango 2,8-15,8 casos nuevo/millón de habitantes menores de 15 años, ya que los datos son obtenidos de los certificados de defunción o del número de pacientes con IRC que son atendidos en los centros de diálisis y de trasplante subestimado los pacientes que no están en condiciones de acceder a estos tratamientos (11).

En Bogotá, es un estudio multicéntrico realizado durante 5 años fueron diagnosticados 49 casos de insuficiencia renal crónica, lo cual para una población aproximada de 6,5 millones de habitantes sugiere una incidencia de 3 niños por millón de población infantil (12).

Etiología

Las principales causas de insuficiencia renal crónica en niños son las anormalidades congénitas urológicas y las glomerulonefritis crónicas (6). En la mayoría de las series las glomerulopatías ocupan el primer lugar siendo para nuestro medio la esclerosis glomerular segmentaría y focal la entidad histopatológica más frecuente asociada.

En segundo lugar se encuentran las uropatías obstructivas, seguida por las uropatías obstructivas, hipoplasias renales, las malformaciones de las vías urinarias (nefropatía por reflujo) y por último las nefropatías hereditarias y otras (13). En la tabla 4 se muestran las principales causas de insuficiencia renal crónica.

Fisiopatología

La lesión primaria causa daño histológico en el parénquima renal y las alteraciones y adaptaciones de las nefronas restantes causan cicatrices y más pérdida de nefronas lo cual perpetúa el círculo vicioso que conlleva a la insuficiencia renal terminal. Las características genéticas del individuo y la fisiopatología de cada entidad modifican la progresión de ésta.

El parénquima renal tiene una gran reserva y una vez se pierde la actividad de uno de los riñones el otro aumenta su capacidad de filtración de manera compensadora. De los dos a los tres meses se ha incrementado el tamaño en la mitad y la filtración glomerular residual en 10 a 20% más de lo inicial. Para que se produzca IRC se requiere que se pierda más de 50% de las nefronas funcionantes con una lesión asociada en el parénquima. Según el porcentaje de nefronas funcionantes se presentan manifestaciones en la IRC. Con 50% de nefronas se mantiene una filtración glomerular entre 80-100% sin representación clínica, hasta menos del 5% en la cual la filtración es >10% con enfermedad renal en estado terminal. Como factores gené-

ticos que incrementan la progresión de lesión en el parénquima se encuentra el HLA DR3 de los caucásicos que se asocia a mayor esclerosis en el parénquima así como enfermedades sistémicas de base con compromiso renal como diabetes mellitus y lupus eritematoso sistémico (LES).

Existen factores asociados que también afectan el curso y la progresión de la enfermedad: ***Hipertensión:*** Es resultado y causa de enfermedad renal terminal acelerando la IRC. La adaptación inadecuada frente a lesiones glomerurales conlleva a hiperfiltración, glomeruloesclerosis, hiperplasia e hipertrofia de las nefronas perpetuando el círculo vicioso. Las células mesangiales son sometidas a períodos de relajación, contracción, los cuales producen citoquinas que afectan la proliferación de células glomerulares y de la matriz (15).

Factores de crecimiento: Después de la pérdida inicial de nefronas los factores de crecimiento se producen y actúan en los glomérulos restantes. Se han implicado el factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor beta de crecimiento transformante, factor 1 de crecimiento semejante a la insulina, hormona de crecimiento, factor de crecimiento epidérmico, interleukinas 1 y 6, factor alfa de necrosis tumoral, angiotensina II, factor de crecimiento de fibroblasto básico y endotelina como aceleradores del crecimiento mesangial y la esclerosis como aceleradores de crecimiento mensangial y la esclerosis (15).

Progresión de células glomerulares: En la remodelación de la matriz no sólo intervienen los factores de crecimiento, también actúan activadores e inhibidores del plasminógeno así como colagenasas. Normalmente las células endoteliales inhiben la migración de músculo liso y proliferación, pero cuando son lesionadas liberan citoquinas que afectan el tono vascular y moléculas de adhesión para las células circulantes. La limitada respuesta de la célula para la hiperplasia lleva al daño celular y áreas denudadas en la formación de cicatriz (15).

Tabla 4. Causas de insuficiencia renal crónica en niños.

1. Enfermedades glomerulares
• Enfermedad glomerular primaria
• Esclerosis focal y segmentaria
• Glomerulonefritis membrana-proliferativa o mesangio capilar
• Glomerulonefritis proliferativa endo y extracapilar
• Glomerulonefritis extramembranosa no proliferativa
• Enfermedad glomerular secundaria
• Nefropatía lúpica
• Nefropatía de Henoch Shonlein
• Nefropatía de anemia de células falciformes
• Amiloidosis renal
• Diabetes mellitus
• Síndrome de Goodpasture
• Granulomatosis de Wegener
• Esclerodermia
• Poliarteritis
• SIDA
2. Uropatías obstructivas
• Valvas de uretra posterior
• Obstrucción pieloureteral bilateral con hidronefrosis
• Megauréter primario
• Obstrucción distal
• Tuberculosis renal
• Obstrucción del cuello vesical
• Hipoplasia de músculos abdominales
• Estenosis uretral
• Tumores
• Reflujo vesicoureteral primario y secundario
3. Hipoplasias renales
• Hipoplasia bilateral simple
• Hipoplasia renal con oligomeganefrones
• Hipoplasia segmentaria y focal
• Hipoplasia con displasia
• Displasia renal
4. Nefropatías hereditarias
• Nefronoptisis
• Riñón poliquístico
• Acidosis tubular crónica
• Síndrome de Alport
• Síndrome nefrótico infantil familiar
• Hematuria benigna familiar
• Hipercalemia crónica idiopática
• Hipercalcemia idiopática
• Cistinuria - Cisinosis
• Oxalosis
5. Nefropatías vasculares
• Síndrome hemolítico urémico
• Trombosis bilateral de la arteria renal
• Trombosis bilateral de la vena renal
• Necrosis corticomedular
6. Nefritis intersticiales
• Nefropatía por analgésicos
• Otras nefropatías intersticiales
7. Enfermedades metabólicas
• Amiloidosis
• Nefropatía por ácido úrico
8. Etiología desconocida

www.medilibros.com

Factores dietarios: La dieta rica en proteínas acelera la progresión de la enfermedad renal por aumento en la actividad de los genes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como el calcio, sodio, fosfato y grasas. Las dietas bajas en proteínas alteran la función de los linfocitos T, disminuyen la migración de macrófagos, la precipitación de calcio y fosfato que producen daño tubular, proteinuria y radicales libres de oxigeno. Las dietas bajas en sal disminuyen la presión arterial sistémica y por lo tanto se atenúa la proliferación glomerular y la esclerosis (15).

Lípidos e hiperlipidemia: Son moduladores de la esclerosis en estudios realizados en ratas, por disminución de lecitin colesterol acil transferasas y apolipoproteína E. Se ha postulado que los niveles elevados de colesterol favorecen la migración de macrófagos como paso inicial para la glomérulo-esclerosis (15).

Trombosis y fibrinólisis: Los anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria inhiben in vivo la esclerosis y proliferación de células mesangiales. Este efecto se debe a la prevención de microtrombos e inhibición de la activación de monocitos y plaquetas impidiendo la liberación de citoquinas. Se ha observado también que la angiotensina II incrementa los niveles de PAI-1, por lo tanto el uso de inhibidores de la ECA modularía la actividad trombótica/fibrinolítica y la remodelación (15).

La adaptación a la pérdida de masa renal lleva a cambios tanto anatómicos como fisiológicos que alteran finalmente su funcionalidad:

- Glomerular: hipertensión capilar intaglomerular, hipertrofia e hiperfiltración.
- Acumulación de toxinas metábolicas: Elevación de niveles séricos de urea.
- Adaptación metábolica: Hiperinsulinemia periférica y resistencia periférica a ésta del músculo y tejido adiposo.
- Metabolismo de lípidos: Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, disminución de la HDL, alteraciones de las apolipoproteínas, disminución de la lipoproteinlipasa y lipasa hepática.
- Anemia: secundaria a la disminución en la secreción de eritropoyetina, disminución de la vida de los eritrocitos, inhibición de la médula ósea y pérdidas asociadas con la diálisis.
- Crecimiento y desarrollo: Pacientes con hiporexia de origen central así como alteración en el sentido del gusto disminuyendo la ingesta de calorías lo cual lleva a un retardo en el crecimiento.
- Trastornos endocrinos: Aumento en los niveles de ciertas hormonas como la insulina, glucagón, PTH y calcitonina secundarios a la alteración en la eliminación renal. La testosterona y el estradiol son más bajos por alteración en la producción extrarrenal.

ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS Y ÁCIDO-BÁSICAS: DIAGNÓSTICO Y MANEJO

Las alteraciones vistas con más frecuencia en paciente con IRC son:

a. Hiponatremia
b. Hiperkalemia
c. Hipocalcemia
d. Hiperfosfatemia
e. Acidosis metabólica.

www.medilibros.com

Hiponatremia

- En condiciones normales el 99% del sodio filtrado es reabsorbido el 1% restantes es excretado.
- Al disminuir la filtración glomerular se reabsorbe cada vez menos y se excreta gracias a la producción tubular de urodilatina (péptido natriurético urinario) la cual compensa la incapacidad del riñón por lesión tubular a excretar por sí mismo la sobrecarga de sodio.
- También con la administración de cargas de sodio aumenta su concentración en el líquido extracelular (LEC), las cuales se tratan de eliminar con la producción de péptidos natriuréticos (8).
- Tratamiento.
- Ingesta de líquidos.
- Restricción a 400 cc /m^2 + el equivalente de pérdida por diuresis cuando la FG es menor de 10 ml/min o menos del 10% de los normal, o que presente edemas, aumento de peso o hiponatremia.
- No en todas las causas de IRC se hacen estas restricciones, por ejemplo en la IRC leve a

moderada FG de 30-40 ml/min/1,73 y en enfermedades intersticiales, displasias, enfermedades quísticas, que son poliúricas, se administran líquidos libres y se debe hacer reposición de todas las pérdidas.
- Ingesta de sodio
- Sodio 1 meq/kg/día: En VFG disminuida a 10ml/mim/1,73 o menor del 10% de lo normal, o que presente HTA, aumento del líquido extracelular o glomerulonefritis aguda. Se puede añadir furosemida a dosis de 2 mg/kg.
- Sodio 1-3 meq/kg/día: En enfermedades intersticiales, quistes y displasias, que pueden ser perdedores de sodio.
- En pacientes sin edemas ni HTA se pueden administrar sodio 2 gr/día y 80 meq.

Hiperkalemia

- La hiperkalemia ocurre típicamente en pacientes oligúricos si no se realiza una restricción temprana del potasio.
- En cuanto al potasio, normalmente 90% de la ingesta diaria es eliminada en la orina y su equilibrio se mantiene hasta una velocidad de filtración glomerular < 10%. En la IRC con aumento de la secreción de aldosterona se activa la bomba NA-K ATPasa incrementando las pérdidas de este ión en el túbulo distal y colon.
- Si la IRC cursa con hiperadosteronismo hiporreninémico hay tendencia a la hiperkalemia, la cual es mayor si se administra inhibidores de la ECA o diuréticos ahorradores de potasio
- Tratamiento:
- Restringir ingesta de alimentos ricos en potasio (frutos secos, banano, papas) (14).
- El aumento de K es poco frecuente en IRC leve a moderada.
- Se observa aumento de K importante en IRC severa (VFG menor de 10 ml/mim/1,73) y en enfermedades intersticiales cuando hay disminución de renina-aldosterona y cuando se utilizan bloqueadores alfa y beta adrenérgicos y de la enzima convertasa.
- El tratamiento sigue los lineamientos expuestos en la tabla 2.

Hipocalcemia, hiperfosfatemia

- Tanto la ingesta como la excreción de calcio están disminuidas en la IRC. La absorción neta de calcio a nivel intestinal esta disminuida por descenso en los niveles de 1,25 hidroxivitamina D3 (producción renal).
- Así mismo, de forma compensatoria aumenta la liberación de PTH llevando al liberación de calcio óseo y reabsorción de calcio renal.
- A medida que aumenta la IRC es mayor la excreción fraccionada de calcio renal y puede ocurrir hipercalciuria e hipercalcemia, cuando se administra calcio y metabolitos activos de la vitamina D para la prevención de la osteodistrofia renal.
- Tratamiento: Los objetivos del tratamiento de osteodistrofia renal son :
- Evitar la hiperplasia de las glándulas paratiroides
- Promover índices normales de formación ósea
- Optimizar la producción de paratohormona
- Evitar calcificaciones extraesqueléticas
- Impedir o revertir la acumulación de tóxicos: aluminio o B2 macroglobulina
- La prevención y el tratamiento de la osteodistrofia renal se debe hacer en fases precoces de la IRC.
- El primer paso está directamente relacionado con la dieta, restringiendo el fósforo de la misma.
- Cuando no es posible mantener cifras de fosforemia en límites normales, debemos utilizar quelantes del fósforo.
- Cuando existe una FG disminuida y un producto calcio x fósforo $\geq$ 60 está indicado el gel hidróxido de aluminio a dosis de 30 mg/kg o 1 cc/kg/día, el cual debe ser usado por tiempo menor a un mes ya que causa toxicidad (osteodistrofia por aluminio, demencia por aluminio y anemia por aluminio)
- El citrato aumenta la absorción del aluminio favoreciendo su toxicidad (demencia, anemia y osteodistrofia).
- No usar citrato de sodio, de calcio, alka seltzer ni jugos cítricos, concomitante con su administración pues aumenta la absorción intestinal de aluminio con mayor riesgo de toxicidad.

www.medilibros.com

- A pesar de esto se necesita usar gel hidróxido de aluminio, hasta en un 20-25% de los pacientes manejados inicialmente con $CaC0_3$.
- Cuando el producto calcio x fósforo es <60, el carbonato de calcio ($CaCO_3$) es el más utilizado a dosis de 100-300 mg/kg/día. Se debe administrar durante la comida para facilitar la acción inhibidora de absorción de fósforo.

Cuando la VFG es del 50% o menor se puede utilizar calcitriol entre 0,01-0,05 ug/kg/día, administrados 2-3 veces por semana. El ajuste de la dosis se hace en función de la normalización de los niveles de PTH. Es muy importante no suprimir excesivamente la misma por excesivo aporte de calcitriol.

Acidosis metabólica

- La acidosis metabólica es común en los pacientes con IRC cuando la FG es menor del 50%.
- El equilibrio ácido base se mantiene por la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal y secreción de hidrogeniones en el túbulo distal (2-3 meq/kg/día). En la IRC disminuye la reabsorción de bicarbonato, aumenta la liberación de iones hidroxilo (los cuales aceptan hidrogeniones) y calcio con al resorción ósea y disminuye la síntesis total de amonio por lo cual se llega a la alteración en el estado ácido base.
- La acidosis metabólica incrementa la degradación proteica activando los proteosomas dependientes de ATP y al corregir la acidosis se ha observado mejoría en la magnitud de degradación proteica, síntesis de albúmina, degradación de miofibrillas proteicas y mejor balance nitrogenado.
- La acidosis también disminuye los niveles de la hormona de crecimiento GH/IGF-I (factor de crecimiento similar a la insulina) alterando aún más el crecimiento.
- La alcalosis metabólica es rara si se mantiene el líquido extracelular (LEC) porque la excreción renal de bicarbonato se mantiene. Sólo si la filtración glomerular (FG) disminuye a valores muy bajos y se administra oralmente bicarbonato se puede ocasionar alcalosis. Es conveniente mantener niveles de bicarbonato de sodio sérico entre 20 -22 Meq/L., para asegurar crecimiento y evitar hipercalciuria.
- En la mayoría de los casos el balance de agua se mantiene hasta las etapas finales. La capacidad de concentración se limita por destrucción del tejido intramedular secundario a hidronefrosis o displasia, o diuresis inducida por la urea.
- En la IRC disminuye la capacidad de retener agua y evitar la deshidratación o para eliminar, evitando la sobrecarga, por lo tanto el volumen urinario depende de la carga osmótica. Un niño con una ingesta elevada de sal y proteínas presenta poliuria y para disminuir su diuresis se baja ingesta de sal y proteínas.
- Tratamiento:
  - Iniciar cuando el HCO_3 se encuentre en niveles de 15 meq/l sérico, en IRC moderada o severa y como coadyuvante para disminuir la concentración de hidrogeniones elevados a nivel extracelular, disminuir la ingesta de carnes y aumentar las calorías en la dieta.
  - Se debe realizar un aporte de HCO_3 1-5 meq/kg/día, para contrarrestar la acidosis y mejorar su crecimiento manteniendo un HCO_3 sérico en 20-22 meq/l.

www.medilibros.com

REFERENCIAS

1. Lameire N, Hoste E. Reflection on the definition, classification and diagnostic evaluation of acute renal failure. Current Opinion in Critical Care 2004; 10: 468-475.
2. Barletta G, Bunchman T. Acute renal failure in children and infants. Current Opinion Critical Care 2004, 10: 499-504.
3. Luna A, Gastelbondo R. Insuficiencia renal aguda en niños. Pediatría. Revista Colombiana de Pediatría 1996; 31: 82-88.
4. Philips S. Acute renal failure. Current Opinion in Pediatrics 2002; 14: 183-188.
5. Manotas J, Gastelbondo R. Insuficiencia Renal aguda en recién nacidos. Pediatría. Revista Colombiana de Pediatría 1995; 30: 20-27.
6. Bock G. Acute Failure. Clinical Pediatric Nephrology, 2a. McGraw Hill; New York 1992; 469-500.
7. Cogan M. Líquidos y electrólitos: Fisiología y fisiopatología. Manual Moderno. México. 1993.
8. Gastelbondo R, Mesa M. Etiología y estado actual de la insuficiencia renal crónica en pediatría. Pediatría. Revista Colombiana de Pediatría 2000; 35: 360-372.

9. Gastelbondo R. Etiología y estado actual de la insuficiencia renal crónica en pediatría. Perspectivas en Nefrología. Asociación Colombiana de Nefrología, 75-98.
10. Gastelbondo R, Cano A. Guía de Manejo conservador en niños con insuficiencia renal crónica. Pediatria.Revista Colombiana de Pediatría 1998; 33: 233-240.
11. Wassner JS, Baum M. Chronic renal failure. Physiology and managament. En Barratt TM, Avner de. Pediatric Nephrology. 3a. Edition. Williams-Wilkins. Baltimore 1994; 1314-1317.
12. Gastelbondo R, Irrragorri S, Pombo L, Cuervo E. Estado actual de la insuficiencia renal crónica en pediatría. En memorias 10º Congreso Colombiano de Nefrología e Hipertensión. Medellín. Octubre 1997.
13. Fivush B, Jabs K. Chronic renal insufficiency in children and adolescents. Pediatric Nephrology 1996; 12: 55-59.
14. Luque de Pablos A, Fernández A, Izquierdo E. Insuficiencia renal crónica: tratamiento conservador. Protocolos de manejo Asociación Española de Pediatría 2002; 182-175.
15. Fogo A, Ko V. Pathophysiology of progressive renal disease. En: Barrat M. Avneer E y Harmon W. Pediatric Nephrology. Lippincont Williams Wilkins. Baltimore 1999; 1183-1196.

FISIOLOGÍA DEL SODIO

22

Ricardo Gastelbondo Amaya, MD; Luz Estella González, MD

CONSIDERACIONES GENERALES

El átomo de sodio tiene en su núcleo 11 protones y 12 neutrones, por tanto, su peso atómico es 23. El átomo de cloro tiene en su núcleo 17 protones y 18 neutrones por lo que su peso atómico es 35. El sodio se encuentra en el organismo como un ión porque se está unido con el cloro, lo que lo hace perder una carga y al cloro ganar una (2).

Las funciones que el sodio desempeña en el organismo se relacionan con el mantenimiento del volumen y la osmolaridad del líquido extracelular (LEC), mantiene el tamaño del LEC (7, 8) con equilibrio ácido-base como sodio intercambiable, con el desarrollo de hipertensión arterial, mantenimiento del crecimiento normal (7, 8).

El sodio es el catión más abundante del organismo con un promedio de 61 mEq/kg en niños o adultos y 81mEq/kg en el recién nacido. El sodio corporal total se puede dividir en sodio intercambiable y sodio no intercambiable.

El 30% del sodio total se encuentra en los huesos y es inaccesible para la difusión de intercambio con otros sitios de almacenamiento y es fisiológicamente inactivo. El 70% sodio total es el denominado "sodio intercambiable" y es el que se regula fisiológicamente (1).

Ya que a menor edad del sujeto existe mayor proporción del LEC, puede deducirse que en el lactante se encuentra mayor proporción de sodio que en el niño mayor. (Ver figura 1 A y B).

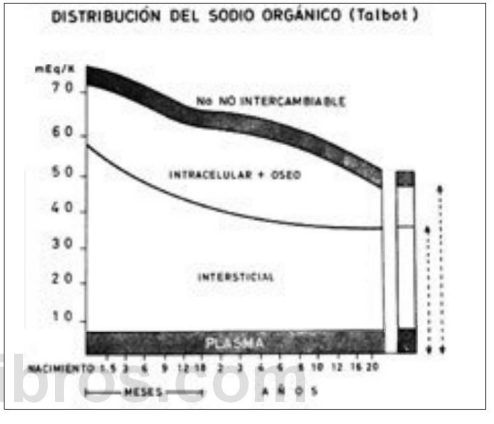


Figura 1A. De acuerdo con los trabajos de Edelman (7, 9) ver el diagrama de distribución del sodio orgánico en el organismo humano, en la figura 2.

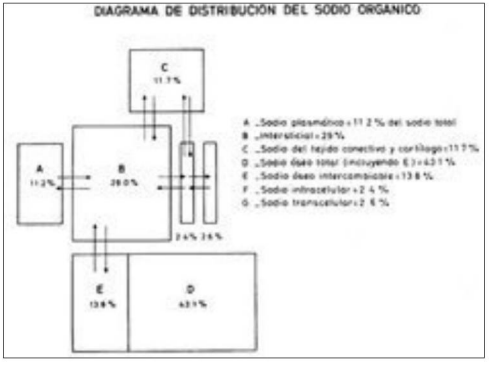


Figura 1B. Diagrama de distribución del sodio orgánico.

www.medilibros.com

En la tabla 1 se encuentra el contenido de agua y sodio de los principales líquidos orgánicos (9).

Tabla 1. Electrolitos y volúmenes líquidos en secreciones gastrointestinales, sudor y líquido cefalorraquídeo.

	Na+ mEq/l	K+ mEq/l	Cl- mEq/l	HCO_3 mEq/l	Volumen ml
Saliva	20-80	10-20	20-40	20-60	1000
Jugo gástrico	20-100	5-10	120-160	--	1000-2000
Bilis	150-250	5-10	40-80	20-40	500-1000
Jugo pancreático	120-250	5-10	10-60	80-120	1000-2000
Ileón	105-143	5-29	90-136	25-30	2000-3000
Ciego	52.5	7.9	42.5	15-30	Reabsorción
Sudor	18-97	1-15	18-97	0	variable
L. cefalorraquídeo	149	2.88	125	23.3	200-300

El potasio es el principal catión del líquido intracelular y el sodio el principal catión del líquido extracelular.

La polaridad de la concentración electrolítica se conserva por la poderosa acción de la bomba sodio-potasio ATPasa (Na/K ATPasa), que se encuentra en las membranas celulares y es necesaria para extraer sodio de la célula. Al mismo tiempo introduce potasio en una relación 3:2. Este complejo proteico está a su vez regulado por múltiples hormonas y sustancias químicas en el organismo (1).

A nivel renal se encuentra en todas las células de la nefrona en su cara basolateral. En él, su mayor función es la reabsorción neta de sodio y hay una relación estrecha entre la capacidad de reabsorción de sodio y la cantidad de bombas sodio-potasio-ATPasas en los diferentes segmentos de la nefrona (3).

Como el agua se encuentra en equilibrio osmótico entre los espacios intracelular y extracelular, la distribución de la cantidad de agua entre éstos se determina por las concentraciones relativas de sodio y potasio.

DISTRIBUCIÓN DE SODIO EXTRACELULAR

El sodio intercambiable se encuentra principalmente en el espacio extracelular, en tres subcompartimientos del mismo:

1. ***Espacio intersticial:*** 41% del total del sodio intercambiable.
2. ***Espacios transcelulares:*** 40% del sodio intercambiable está en continuidad funcional con el espacio intersticial, pero su equilibrio de difusión con el plasma es más lento. Incluye:
   - Fracción de sodio en el hueso
   - Tejido conjuntivo denso
   - Cartílago intercambiable
   - Sodio en espacios especializados (saliva, LCR, líquidos gastrointestinales, bilis, humor acuoso y sudor). La suma de los espacios intersticial y el transcelular dan el 81% del sodio total intercambiable.
3. ***Volumen plasmático:*** en él esta el 16% del sodio intercambiable, el cual está en equilibrio dilucional con líquido intersticial. Este subcompartimiento es el crítico para los procesos renales y hemodinámicos que equilibran el sodio corporal total.

Los tres subcompartimientos representan el 97% del sodio total intercambiable. El sodio intracelular es apenas el 3% (1).

VOLUMEN PLASMÁTICO COMO DETERMINANTE CRÍTICO DEL VOLUMEN CIRCULANTE EFECTIVO Y DE LA HOMEOSTASIS CARDIOVASCULAR

Desde el punto de vista fisiológico, el espacio extracelular a pesar de ser menos del 50% del líquido corporal total, tiene una gran importancia para la función cardiovascular normal. De este espacio, el **espacio plasmático**, que es el mas pequeño en relación 1:5 con los espacios intersticiales y transcelulares, es el más importante.

El volumen circulatorio efectivo, que es la acción recíproca entre el volumen plasmático y la presión arterial, está regulado por un conjunto de mecanismos renales y neurohumorales.

Cuando el sodio corporal total aumenta o disminuye, mecanismos muy sensibles ajustan el agua corporal total en forma proporcional para sostener concentraciones constantes de sodio extracelular (1).

INGESTIÓN, ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE SODIO

El promedio de ingestión de sodio en la dieta es muy amplio, de 50 a 350 mEq/día. El sodio ingerido en los alimentos se encuentra en forma

www.medilibros.com

de cloruro, por lo tanto la ingestión de cloruro y sodio son por lo general equivalentes. El cloruro de sodio se absorbe rápida y totalmente en el intestino. Después de la absorción el sodio se difunde con rapidez en el volumen plasmático y se equilibra con el intersticial.

La distribución de sodio y agua entre los espacios intersticial y plasmático en una proporción de 1:3 es de gran importancia para determinar cuánto sodio se retiene en la vasculatura. El espacio intersticial se hace un reservorio más significativo para el sodio ingerido que el mismo compartimiento plasmático. La distribución de sodio y agua entre estos dos compartimientos está determinada por las fuerzas de Starling cuyos componentes son:

Presión hidrostática en capilar e intersticio
Presión oncótica en capilar e intersticio

Los capilares son permeables al agua y el sodio.

LA HOMEOSTASIS DEL SODIO

Cuadro 1. Mecanismos sensores.

Barorreceptores de baja presión
ADH
FNA
Barorreceptores de alta presión
Arco aórtico
Seno carotídeo
Aparato renal yuxtaglomerular

www.medilibros.com

La eliminación del exceso de sodio del organismo requiere la interacción de complejos sistemas que "detecten" el aumento del contenido de sodio y agua en el plasma y estimulen al riñón a excretar el sodio.

El registro del volumen circulante efectivo se lleva a cabo por una red de barorreceptores, de los cuales hay dos grupos generales que se caracterizan por la parte de la circulación que registran: de baja presión y de alta presión.

BARORRECEPTORES DE BAJA PRESIÓN

Se encuentran localizados en la aurícula izquierda del corazón. El estiramiento de estas estructuras por incremento del volumen circulatorio efectivo envía señales por las fibras amielínicas del nervio vago hasta los centros cardiovasculares del tallo cerebral y médula. Esta estimulación de los barorreceptores tiende a inhibir la descarga tónica del sistema simpático (disminuye la vasoconstricción) y también excitan el centro cardioinhibitorio para aumentar la descarga vagal y parasimpática. Una disminución del volumen circulatorio efectivo tiene efectos opuestos (1).

El sistema de barorreceptores de baja presión también controla la liberación de la Hormona Antidiurética ADH desde el eje hipófisis, hipotálamo posterior. La ADH puede tener poderosos efectos hemodinámicos a través de sus receptores V1 (vasoconstricción y disminución del índice de filtrado glomerular) y V2 (aumentan resorción renal de agua).

La ADH es controlada normalmente por un osmorreceptor central que detecta la osmolalidad extracelular. Esta osmorregulación de ADH, puede no ser detectada cuando una gran disminución (>10%) en el volumen circulatorio efectivo activa los barorreceptores. La liberación de ADH por barorreceptores puede ocurrir a pesar de una osmolalidad normal o baja en esta situación.

Las aurículas, principalmente la derecha, también son sitio de síntesis y liberación regulada de la hormona vasodilatadora de 28 aminoácidos, Factor Natriurético Auricular FNA. La elongación de la aurícula por incremento del volumen o presión auricular libera FNA. En menor grado el aumento en la frecuencia del latido auricular también la puede liberar.

El FNA produce dilatación del músculo liso de los vasos sanguíneos, además antagoniza los principales sistemas hormonales antidiuréticos y natriuréticos al inhibir la liberación de renina por las células granulares del aparato yuxtaglomerular, aldosterona por las células de la zona glomerular de las glándulas suprarrenales y de la ADH por las células del hipotálamo-hipófisis posterior.

El FNA produce natriuresis de manera directa induciendo hiperfiltración glomerular y reduciendo el transporte del sodio en el túbulo colector medular (1).

BARORRECEPTORES DE ALTA PRESIÓN

Se encuentran en distintos sitios; hay terminaciones en el arco aórtico y en el seno carotídeo con fibras aferentes que viajan por el nervio glosofaríngeo hacia la médula y tallo cerebral. Se activan por incremento del volumen circulatorio efectivo produciendo depresión en el sistema nervioso simpático eferente y activación del nervio parasimpático mientras que se deprime la liberación de ADH. Sucede lo contrario cunado disminuye el volumen circulante efectivo.

Otro barorreceptor de presión alta está en aparato renal yuxtaglomerular de la arteriola eferente. Este receptor responde por respuesta miógena directa para aumentar la secreción de renina cuando la presión o el riego arterial renal disminuyen la prostaciclina que está implicada en la mediación de esta respuesta miógena primaria. Por ultimo la secreción de la renina se regula neurogénicamente por el mecanismo receptor-mediador betaadrenérgico.

Mecanismos eferentes

Mantienen el balance de sodio y de agua e incluyen variedad de sistemas endocrino humorales y neurales.

Cuadro 2. Mecanismos eferentes.

Sistema renina angiotensina aldosterona
Endotelina
Nervios renales
Factor natriurérico atrial
Prostaglandinas
Kininas
Óxido nitroso
Adrenomedulina

Sistema renina angiotensina aldosterona

Controla reabsorción de sodio túbulo colector cortical, estimula liberación de ADH y de la sed y regula de manera muy importante el índice de filtrado glomerular IFG y el transporte de sodio en el túbulo proximal.

El eje renina angiotensina aldosterona es en el riñón y vasculatura de la mayoría de órganos. La angiotensina 2 interactúa con el receptor AT1 y AT2, que libera óxido nítrico. La angiotensina 2 tiene como efectos llevar a vasoconstricción, estimular aldosterona, y reabsorción de sodio, restauración del LEC y reabsorción del sodio en túbulo proximal y distal (11, 12).

Los efectos de aldosterona sobre el túbulo renal incluyen un efecto inmediato en incrementar la permeabilidad del sodio y más extensamente aumentar genes de transcripción y síntesis de nobo de sodio-potasio-ATPasa. La aldosterona también estimula otras enzimas comprometidas en la bioenergía de las células renales (citrato sintetasa), necesaria para sostener al máximo el transporte tubular de sodio (13).

Endotelina

Esta molécula vasoactiva es parte de una familia de tres péptidos de la cual la endotelina I es la más importante en los humanos (14).

La endotelina reacciona con 2 receptores ETA y ETB, causa vasoconstricción y reducción de la filtración glomerular y retención de sodio, protege al LEC ante déficit de sodio (14).

www.medilibros.com

Nervios renales

Hay abundantes innervaciones del sistema nervioso simpático de la vasculatura renal y de todos los segmentos tubulares del nefrón (15).

La actividad del sistema nervioso simpático renal contribuye a preservar el LEC al promover vasoconstricción renal, disminuir la filtración glomerular e incrementar la reabsorción de sodio. Entre la catecolaminas comprometidas en la transmisión adrenérgica, la norepinefrina ejerce un efecto antinatriurético. La dopamina, otro neurotransmisor del sistema nervioso simpático, promueve natriuresis. Lo que sugiere una regulación interna del efecto de activación nerviosa en el manejo renal de sodio (15).

Factor natriurérico atrial (FNA)

El FNA es un péptido con 28 aminoácidos y es miembro de un grupo de proteínas que incluyen el péptido natriurético cerebral y el péptido tipo C natriurético nerviosa en el manejo renal de sodio (16).

En incremento en la presión derecha atrial provoca liberación del PNA incrementando la

FG, diuresis y natriuresis, inhibiendo la reabsorción de sodio en túmulos renales, inhibe cotransporte Na-K-CL en asa de Henle y canal amiloride sensible al sodio en túbulo colector medular. Antagoniza acción de antinatriuréticos: Sistema nervioso simpático, angiotensina II, endotelina. Su efecto máximo es contrarrestar el incremento en el LEC (16).

Prostaglandinas

En las regiones corticales renales, predominan las prostaglandinas PGE2 y PGI2, mientras que la PGE2 es el principal metabolito en la médula renal; estos dos compuestos incrementan la FG y promueven la excreción urinaria de sodio (17).

Kininas

Las kininas se producen dentro del riñón y se activan vía receptores beta II. Su principal acción es promover la vasodilatación renal y natriuresis. Las kininas actúan en el túbulo distal, reduciendo la reabsorción de sodio (8, 18).

Óxido nitroso (ON)

El riñón contiene las tres isoformas de ON sintetasa que están comprometidos en el ON sintetasa neurona en la mácula densa, inducible en los túmulos renales y células mesangiales, en la vasculatura renal. Estas isoformas neuronales e indoteliales son dependientes de enzima de calcio que produce pequeños y transitorios incrementos en la producción de ON.

La activación de ON dentro del riñón incrementa la actividad de la guanilato ciclasa que aunque aumenta la vasodilatación, incrementa la FG, además tiene efecto directo para inhibir las sodio-potasio-ATPasa, en túbulo proximal y colector llevando a natriuresis (8, 19, 20).

Adrenomedulina

La adrenomedulina es un péptido con 52 aminoácidos aislado de células de feocromositoma humano (8, 21).

Reacciona con receptoras de células proteicas G y causa vasodilatación mediada por incremento de síntesis de ON. La natriuresis secundaria por incremento de FG es acompañada por inhibición de la reabsorción tubular de sodio. Su papel en el balance de sodio está bajo investigación.

Mecanismos efectores

El riñón es el principal órgano que actúa en respuesta de impulsos sensoriales, liberados vía neural o señales humorales, para restaurar el volumen del LEC a lo normal después de un amplio rango de problemas clínicos.

Excreción de sodio

Cuando se expande el volumen plasmático por la ingestión de sodio en la dieta, hay un control de retroalimentación cardiovascular directo. La disminución en la actividad del sistema simpático, la concentración disminuida de la angiotensina II y el incremento del FNA ocasiona vasodilatación periférica y disminución de la frecuencia cardíaca, entorpeciendo el aumento de la presión sanguínea que de lo contrario sucedería.

Menos del 10% del sodio de la dieta no es excretado por los riñones. Se pierde con el agua de las deposiciones y el sudor más o menos 5mEq/día. Esta excreción puede ser ajustada por la aldosterona en el colon y las glándulas sudoríparas en respuesta a la hipovolemia.

www.medilibros.com

MANEJO RENAL DEL SODIO

El sodio se filtra libremente por los glomérulos. La cantidad normal filtrada es muy elevada (5).

El promedio de excreción de sodio por la orina es igual al ingerido 150mEq/día, esto es solo un 0,75% de lo filtrado, lo que muestra que la reabsorción de sodio es importante: representa un 99,25% de la cantidad filtrada.

La regulación de la excreción de sodio por la orina está dada por los mecanismos de trasporte intrínseco que ajusta la reabsorción de sodio en respuesta a cambios en el IFG y en la cantidad de sodio filtrado o equilibrio glomerulotubular.

Un pequeño aumento o disminución en el IFG tiene influencia en la excreción urinaria de sodio. Además de este sistema, hay varios factores neurohumorales que regulan el trasporte de sodio a través de la nefrona (1).

DETERMINANTES DEL IFG Y FILTRACIÓN DE SODIO

La ultrafiltración glomerular está determinada al igual que en los capilares sistémicos por la ley de Starling, con una diferencia cuantitativa importante que es que la presión hidrostática dentro de los capilares es de cerca de dos a cuatro veces más elevada que la estimada dentro de los capilares sistémicos, lo que hace que la presión hidrostática relativa de que se dispone para ultrafiltración glomerular sea muy potente.

Las arteriolas aferentes y eferentes tienen resistencias ajustables. Ambas resistencias afectan la presión hidráulica dentro del glomérulo.

La presión hidrostática glomerular es la fuerza más importante que tiende a impulsar líquido a través de la membrana capilar basal y es antagonizada por la presión hidrostática en la cápsula de Bowman que es relativamente pequeña y no se regula fisiológicamente.

La fuerza más importante que se opone a la ultrafiltración es la presión oncótica dentro del capilar glomerular, que es atribuida principalmente a la albúmina. Debido a la permeabilidad selectiva de la membrana basal glomerular, la cual excluye las proteínas aniónicas de gran tamaño, no existe presión oncótica en el espacio de Bowman.

El coeficiente de permeabilidad (Kf), de la membrana basal es la permeabilidad hidráulica del agua (poros para agua por área de superficie, Lp) multiplicado por área total de superficie de la membrana glomerular disponible.

$$Kf = LpA$$

La cantidad de líquido forzado a través de la membrana basal en cualquier punto (IFG) se determina por Kf por la suma de las fuerzas glomerulares de Starling en ese punto.

Se produce la filtración a lo largo de todo el glomérulo por la fuerza hidráulica mayor a la oncótica pero a medida que se va filtrando va aumentando la fuerza oncótica glomerular hasta que finalmente la resistencia de la arteriola eferente, contribuye a la disminución de la presión hidráulica del capilar por debajo de la presión oncótica.

Regulación de la filtración glomerular

El IFG se aumenta si:

1. Kf se aumenta.
2. Aumento en el gradiente de presión hidráulica principalmente la glomerular debido a la disminución de la resistencia de la arteriola aferente o elevación de la resistencia de la arteriola eferente.
3. Una disminución del gradiente medio de la presión oncótica glomerular, debido a una disminución de la concentración de albúmina en el plasma o a una elevación de el flujo sanguíneo renal (Qa).

Una forma de controlar la resistencia de la arteriola aferente es la regulación miogénica **primaria**, llevada a cabo de manera directa por la presión, tensión ejercida en la pared de la arteriola aferente. Cuando se eleva la presión arteriolar, la resistencia arteriolar aferente se eleva y viceversa. La resistencia arteriolar aferente también se afecta por la distribución y la reabsorción de sodio por la región de la mácula densa del asa ascendente de Henle. La arteriola aferente se contrae (aumenta la resistencia) cuando se incrementa la distribución de sodio, a esto se le llama retroalimentación tubuloglomerular. Cuando por cualquier razón debe elevarse el IFG se aumenta la distribución de sodio al asa de Henle y por lo tanto de manera secundaria en la mácula densa se aumenta la reabsorción de cloruro de sodio y estas células de la mácula densa producen una señal (química o eléctrica) por el aumento de su transporte de sodio, que eleva su calcio intracelular lo que aumenta la resistencia de la arteriola aferente. Esto a su vez reduce la presión hidráulica glomerular y a su vez se reduce la IFG y la distribución de sodio en el asa de Henle, vuelve a sus valores normales. Este mismo mecanismo suprime la liberación de renina (1).

Los dos reguladores vasoconstrictores más importantes de la resistencia de las arteriolas aferente y eferente y del coeficiente de permeabilidad glomerular en condiciones fisioló-

www.medilibros.com

gicas son **los nervios simpáticos y la angiotensina II.**

Las células secretoras de renina del aparato yuxtaglomerular tienen inervación muy abundante y control neurógeno (receptor mediador Beta); la angiotensina II afecta la transmisión del nervio simpático a través de los receptores presinápticos.

En condiciones fisiológicas normales la angiotensina II aumenta la resistencia de la arteriola aferente, siendo su principal regulador (6).

Los nervios simpáticos y la angiotensina II también pueden disminuir de manera importante la Kf, por vasoconstricción al contraerse las células del mesangio, lo que produce retracción de los glomérulos y disminución de la superficie de la membrana glomerular disponible para filtración.

En condiciones normales el estímulo de la angiotensina II es aumentar la resistencia de la arteriola aferente y disminuir la Kf, pero en situaciones de hipovolemia donde se eleva mucho su concentración se produce liberación de prostaglandina E2 que antagoniza su acción y produce dilatación de la arteriola aferente.

El FNA produce vasodilatación de la arteriola aferente y relajación del mesangio lo que tiende a aumentar la IFG. Normalmente no tiene una función muy marcada en la filtración de sodio pero cuando está aumentada por distensión auricular relacionada con la expansión aguda del espacio extracelular, insuficiencia cardíaca congestiva, su influencia hemodinámica glomerular es importante.

Reabsorción de cloruro de sodio: túbulo proximal

El túbulo proximal que va desde el glomérulo hasta el asa delgada descendente de Henle, tiene tres segmentos S1 el túbulo contornado proximal inicial, S2 túbulo contorneado proximal final más la porción cortical del túbulo recto proximal y S3 que es el túbulo recto proximal medular. La mayor parte del trasporte de Sodio se lleva a cabo en el S1.

El túbulo proximal reabsorbe el 70% del sodio, potasio, cloro, bicarbonato fosfato, agua y el 100% de la glucosa y aminoácidos filtrados. Este transporte se hace por dos mecanismos: ver figura 3.

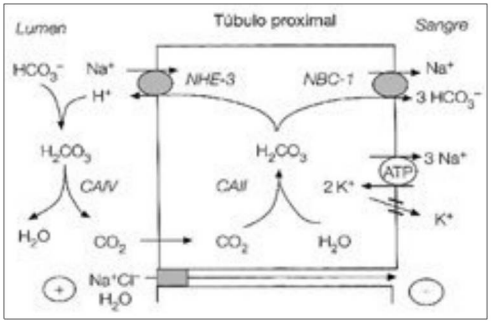


Figura 3. Mecanismos de transporte transcelular de agua, sodio, bicarbonato cloro y potasio en el túbulo contorneado proximal. NH3 recambiador sodio-hidrogeno. NBC1 cotransportador sodio bicarbonato.

1. Cotransporte dependiente, que es el que da cuenta del transporte activo de sodio con glucosa, fosfatos sulfatos, aminoácidos y ácidos orgánicos (6).

2. Transporte transcelular: Con un total del 50-65% de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, entra a través de la célula por medio de una operación paralela antiportadora electro neutra de Na/H y Cl/OH que es secundaria a la reabsorción de bicarbonato y cloro. A pesar que la membrana luminar de las células del túbulo proximal, es impermeable para el bicarbonato, la secreción de protones produce una reabsorción equivalente de bicarbonato, gracias a la anhidrasa carbónica que se encuentra en el borde en cepillo, que permite la rápida deshidratación del ácido carbónico que se forma por el bicarbonato filtrado y los protones secretados. El dióxido de carbono producido difunde al compartimiento intracelular por difusión no iónica o por el canal de agua acuaporina 1. Dentro de la célula con un pH elevado el bicarbonato se recupera por la anhidrasa carbónica intracelular y cruza pasivamente la membrana basolateral celular a través del sistema cotransporte Na-HCO_3 (salen 3 HCO_3 y 1 Na) el resto sale de la célula por medio de la Na/K ATPasa (3).

Mientras el líquido tubular fluye a lo largo del túbulo proximal, su pH y la concentración de bicarbonato disminuye, mientras que el contenido de cloruro aumenta porque el me-

www.medilibros.com

canismo de secreción de protones favorece la reabsorción de bicarbonato de sodio más que del cloruro de sodio. La acidificación del líquido tubular reduce la eficiencia del intercambio Na/H al aumentarse el gradiente de protones y en la parte media y final del túbulo proximal esto se contrarresta aumentando la reabsorción de cloruro más que la de bicarbonato.

3. Transporte paracelular. Un total del 35-50% de la reabsorción de sodio es por este mecanismo. El cloruro de sodio se moviliza del lumen hacia la sangre por medio de canales de cloro y por cotransporte potasio-cloro. La reabsorción de sodio lleva a la reabsorción de cloro y la mayor concentración de cloruro en el lumen sobre la del intersticio permite que se produzca una fuerza de conducción para su reabsorción pasiva por el espacio intercelular lateral. Esto a su vez produce un voltaje positivo del lumen en la porción media terminal del túbulo proximal, que a su vez sirve como fuerza de conducción para la reabsorción intercelular de cationes (sodio).

En adición a los transportadores ligados a sodio de la membrana apical, hay también estudios recientes que sugieren la participación de los canales de sodio epiteliales (3).

REGULACIÓN

La hormona paratiroidea es la principal reguladora del transporte de fosfatos y un importante modulador de la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal. Sin embargo, su función es accesoria en el balance general de líquidos y sodio.

Se describe que el transporte activo de cloruro de sodio aumenta por la estimulación a baja frecuencia del nervio simpático mediada por los receptores alfa 1 y tal vez el alfa 2, que modulan la actividad de la Na/K ATPasa y promueven el antiporte Na/H al elevar el pH intracelular. La angiotensina II, por ocupación de los receptores presinápticos o por mecanismos centrales, incrementa la ganancia de esta regulación adrenérgica. En estudios recientes se ha podido evidenciar que ésta no sólo se encuentra circulante sino que es sintetizada en las células del túbulo proximal lográndose una mayor concentración intraluminal que la que se encuentra a nivel circulatorio. La angiotensina II a baja concentración tiene una acción estimulante sobre la sodio-potasio-ATPasa, incrementando su velocidad y afinidad por el sodio (3).

El transporte de cloruro de sodio transcelular en el túbulo proximal se afecta sensiblemente por la concentración de proteínas peritubulares, pero no se comprende este mecanismo.

La tensión de dióxido de carbono prevalente en sangre arterial y la concentración de insulina afectan el trasporte activo del cloruro de sodio: la reabsorción de cloruro de sodio se inhibe de manera importante en la hipercapnia, mientras que la insulina la estimula.

La magnitud de la resorción pasiva de cloruro de sodio está inherentemente ligada al gradiente de concentración del bicarbonato formado dentro del lumen del túbulo proximal.

Otras sustancias que cumplen función de reguladora son la dopamina, que inhibe la bomba sodio-potasio-ATPasa y el antiporte Na/H, los glucocorticoides, cuya función es la transcripción regulada de los trasportadores de sodio y se han estudiado algunos factores locales como la endotelina y el óxido nítrico (3, 6).

REABSORCIÓN: ASA DE HENLE

Gran parte del cloruro de sodio que no se reabsorbe en el túbulo proximal (el 45% del sodio filtrado) se reabsorbe en la porción gruesa del asa ascendente de Henle, por medio de dos mecanismos:

1. **Transporte pasivo:** Es muy poco y se lleva acabo en el segmento delgado descendente del asa de Henle mediado por el sistema de multiplicación de contracorriente y de la hipertonicidad de la médula. A su vez este mecanismo está regulado por el flujo sanguíneo en las arteriolas rectas de la médula, la angiotensina II y de los estímulos simpáticos (5).
2. **Transporte activo:** Se lleva a cabo en la porción gruesa del asa ascendente de Henle. Se mueven en realidad cuatro iones a la vez: uno de sodio, otro de potasio y dos de cloruro. Una vez dentro de la célula, el sodio aban-

dona la membrana baso lateral por medio de la Na/K ATPasa. El mecanismo por el cual los iones cloro sale de la célula, no ha sido bien dilucidado, es probable que sea por la vía del conducto del cloro. (Ver figura 4). El potasio se recicla a través de la membrana luminar y crea una diferencia de potencial transepitelial lumen-positivo que moviliza a otro ión de sodio a través de la vía paracelular.

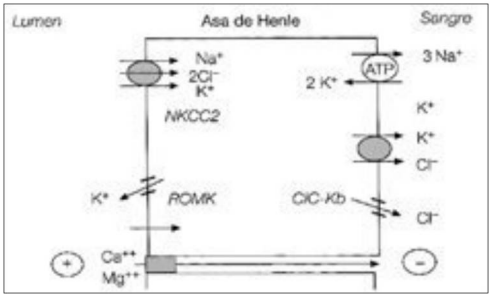


Figura 4. Mecanismos de transporte transcelular de cloro, sodio y potasio en la parte gruesa del asa de Henle. NKCC2: Cotransportador NA-2CL-K. ROMK Canal epitelial de potasio. CIC-Kb cnal epitelial de cloro (5).

www.medilibros.com

Regulación

No se conocen muy bien los mecanismos de regulación. Se sabe que la ADH por medio de un sistema de retroalimentación negativo en el que produce simultáneamente la producción de prostaglandina E2 que es un inhibidor de transporte en este segmento. El transporte luminar de sodio potasio 2 cloruros puede inhibirse con diuréticos como furosemida, bumetanida y ácido etacrínico.

REABSORCIÓN EN TÚBULO CONTORNEADO DISTAL

El túbulo contorneado distal normalmente reabsorbe cerca del 3% de la carga de cloruro de sodio filtrado. El mecanismo es un transporte activo en el que hay una entrada única que implica el cotransporte de sodio y cloro. El promedio de acoplamiento es 1:1 de tal forma que el transporte de cloruro de sodio es neutro eléctricamente. La Na/K ATPasa empuja el sodio fuera de la célula, se desconoce el mecanismo de salida del cloro. Este mecanismo se inhibe por los diuréticos tiazídicos. Ver figura 5.

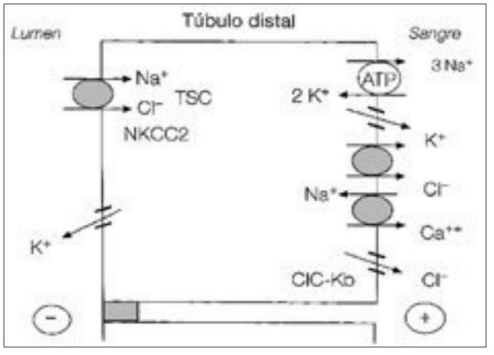


Figura 5. Mecanismos de transporte transcelular de cloro, sodio y potasio en el túbulo contorneado distal. TSC cotransportador sodio cloro-tiazido sensible. CIC-Kb canal epitelial de cloro (5).

REABSORCIÓN DE SODIO EN EL TÚBULO COLECTOR CORTICAL

Se reabsorbe en esta región un 1-2% del sodio filtrado. En este sitio hay una baja capacidad de transporte de cloruro de sodio; pero tiene la capacidad de modular la cantidad de sodio que al final llega a la orina (5). (Ver figura 6).

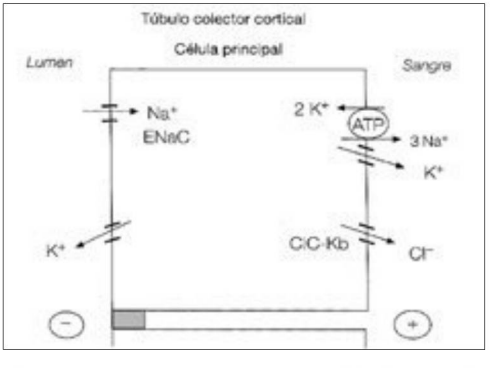


Figura 6. Mecanismos de transporte transcelular de cloro sodio y potasio en la célula principal del túbulo colector cortical. EnaC canal epitelial de sodio. CIC Kb canal epitelial de cloro (5).

El sodio penetra la célula principal del túbulo colector cortical a través de canales específicos para iones en la membrana luminar. La

fuerza de impulsión para la entrada del sodio es doble: primero la concentración de sodio es más elevada en el lumen que en la célula. Segundo la diferencia de potencial a través de la membrana luminar proporciona un gradiente eléctrico favorable para la entrada de sodio. La difusión rápida del ión sodio con carga positiva crea una diferencia de potencial transepitelial lumen-negativa, el cual impulsa el cloruro a través de la vía paracelular. El sodio es extraído de la célula por la Na/K ATPasa.

Regulación por aldosterona

Este mecanismo es controlado por la hormona mineralocorticoide aldosterona. La aldosterona sanguínea penetra en la célula y se combina con un receptor mineralocorticoide citosólico de gran afinidad. El complejo esteroide-receptor emigra hacia el interior del núcleo y se une en sitios selectivos del DNA, iniciando la transcripción del RNA y la translación de proteínas específicas.

Después de un período de retraso de una o más horas se inician cambios fisiológicos importantes inducidos por la aldosterona (6).

Primero: Incrementa el número de conductos de sodio en la membrana luminar lo que aumenta la reabsorción de sodio y con ello incrementa la diferencia de potencial lumen-negativo transepitelial y permite un estrecho acoplamiento de la reabsorción de cloruro.

Segundo: Estimula la Na/K ATPasa.

Tercero: Incrementa la permeabilidad al potasio y a una ATPasa translocadora de protones en las células intercaladas vecinas. Aumenta la excreción de iones potasio e hidrógeno.

Se bloquea este mecanismo por fármacos bloqueadores de conductos de sodio amilorido triamtereno (1).

REGULACIÓN DE LA REABSORCIÓN DEL SODIO RENAL

Se da por dos mecanismos, el equilibrio glomerulotubular intrínseco, que se produce con los cambios pequeños del IFG, con los cuales se puede cambiar la excreción urinaria de sodio de manera aguda y toda la función interrelacionada de los nervios simpáticos, renina-angiotensina-aldosterona y FNA.

Cada sistema está bajo el control directo de los demás; la renina está bajo el control del nervio simpático; la angiotensina II potencia la actividad del nervio simpático, así como la liberación de renina y aldosterona. Finalmente estos sistemas modulan de manera coordinada el IFG al mismo tiempo en que el transporte de sodio cambia directamente en numerosos segmentos de la nefrona.

RESPUESTA A LA DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN

Se activan los barorreceptores para baja y alta presión lo que aumenta la renina mediada por angiotensina II y el impulso del nervio simpático, a su vez disminuye la liberación y concentración plasmática de FNA. Todos estos cambios coordinados tienden finalmente a disminuir el IFG, al disminuir el Kf y eleva la resistencias de las arteriolas aferente y eferente, lo que disminuye el flujo sanguíneo renal y este a su vez tiende a aumentar la presión oncótica glomerular. Por otro lado, la angiotensina II y los nervios simpáticos renales incrementan directamente el transporte de sodio en el túbulo proximal. Además, un aumento en la fracción de filtración secundario a la reducción del IFG, la disminución de la resistencia en la arteriola eferente y en la concentración de proteína capilar tubular; aumenta de manera directa el trasporte activo de sodio en el túbulo proximal (1). Ver figura 7.

www.medilibros.com

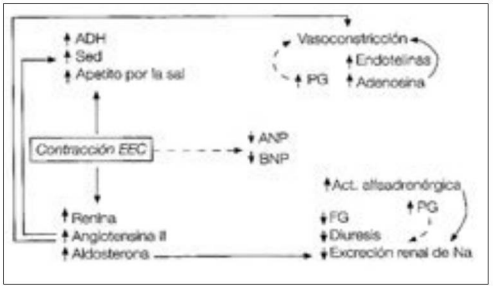


Figura 7. Respuesta fisiológica a la contracción del volumen del espacio extracelular EEC. ADH hormona antidiurética. ANP péptidos vasodilatadores. BNP péptidos natriuréticos. PG prostaglandinas. FG filtración glomerular.

La angiotensina II y el sistema nervioso simpático también disminuyen el flujo sanguíneo de los capilares de los túbulos colectores en la médula, tienden a mejorar la eficiencia del sistema de contracorriente y por tanto la reabsorción pasiva de sodio del segmento delgado del asa ascendente de Henle. El control directo de la resorción activa de sodio en la porción gruesa ascendente de asa de Henle por los nervios simpáticos y la ADH, incrementan la reabsorción de sodio en este segmento.

Finalmente la estimulación de la liberación de aldosterona por la angiotensina II en las glándulas suprarrenales sirve para incrementar la reabsorción de sodio en el túbulo colector medular interno.

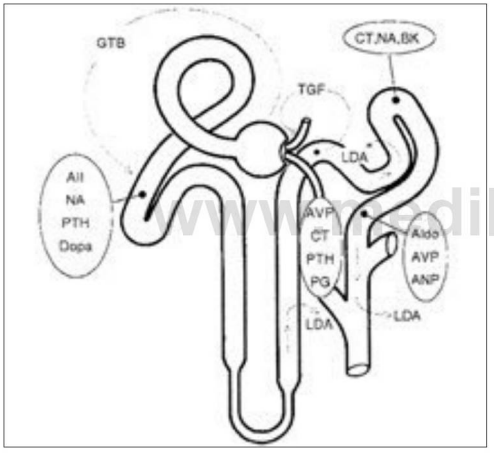


Figura 8. Regulación de la absorción de sodio y cloro en la nefrona. LDA (absorción dependiente de la carga); NA(noradrenalina); CT (calcitonina); PG (prostaglandina E2); BK (bradiquinina); Aldo (aldosterona)

Respuesta al aumento de ingesta de sodio

1. La entrada de sodio cambia el sodio intercambiable total.
2. El valor total elevado de sodio intercambiable, en equilibrio con el volumen plasmático como lo determinan las fuerzas de Starling eleva el volumen circulatorio efectivo.
3. El incremento del volumen circulatorio efectivo afecta el tono de los barorreceptores de alta y baja presión.
4. Los barorreceptores deprimen la acción del nervio simpático y de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y mejoran la liberación de FNA.
5. Estos sistemas neurohumorales interrelacionados controlan las causas determinantes del IFG y de la avidez de los sistemas de transporte tubular del sodio, que mejora la excreción renal de sodio (4, 6).

El trasporte de sodio renal dependiente de sodio-potasio ATPasa y su control hormonal, puede verse en la topología de los principales segmentos y sitios de acción de hormonas que controla el trasporte de sodio, con representación esquemática de la nefrona y sus porciones (10).

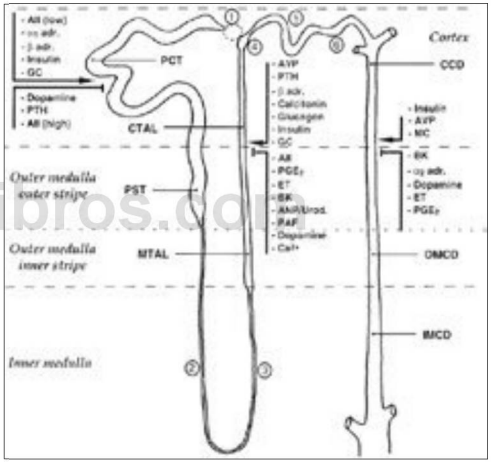


Figura 9. Topología de los segmentos de la nefrona y sitios de acción de las hormonas que controlan el transporte de sodio. Representación esquemática de la neurona con sus porciones: 1. Glomérulo; PCT (tubulo convoluto proximal); PST, tubulo recto proximal; 2. Porción descendente del asa de Henle; 3. Porción ascendente: MTAL (porción ascendente del asa de Henle segmento medular; CTAL (asa ascendente gruesa cortical; 4. Mácula densa 5. Tubulo convoluto distal 6. Túbulo colector; CCD (tubulo colector cortical); OMCD túbulo colector segmento medular externo; IMCD (túbulo colector segmento medular interno). Para las tres estructuras analizadas en esta revisión (túbulo proximal, porción ascendente delgada del asa de Henle, túbulo colector) se mencionan las principales hormonas ó factores que estimulan ó inhiben la reabsorción de sodio; ANG IL (angiotensina II); adr (agonista adrenérgico). AVP (arginina vasopresina); PTH (hormona paratiroidea); GC (glucocorticoides); MC (mineralocorticoides); PgE2 (prostaglandina E2); ET (endotelina); ANP/ urdo (péptido natiurético atrial y urodilatin); PAF (factor activador de plaquetas); BK (bradikininas).

www.medilibros.com

REFERENCIAS

1. Cogan G. Líquidos y electrolitos. Fisiología y fisiopatología, Editorial Manual Moderno SA; México DF, 1993.
2. Gordillo PG. Sodio. En Interamericana MacGraw Hill eds. Electrolitos en Pediatría Fisiología Clínica; 4 edición; México 1987; 61-73.
3. Feraille E, Doucet Alain; Sodium-Potassium-Adenosintriphosphatase-Dependet Sodium Transport in Kidney: Hormonal Control; Physiological reviews 2001; 81: 1.
4. Greger R. Physiology of Renal Sodium Transport; American journal of the medical science 2000; 319: 51.
5. Gordillo GP, Estudio del niño con enfermedad renal. En Elsevier Sciencie eds. Nefrología Pediátrica. Segunda edición. España 2002; 79-96.
6. Rose B, Post T. Túbulo proximal. En Marban Eds. Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. 5 edición. España 2001; 71-112.
7. Gordillo PG. Sodio: Fisiología y clínica. En Gordillo PG. Electrolitos en pediatría, fisiología y clínica. 2ª ed. Asociación de médicos del hospital infantil de México, México. 1975. pp 81-116.
8. Trachman H. Sodium and water. En Avner ED, Armon EW, Niaudet P. Pediatric Nephrology. 5a ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadephia 2004. pp 125-146.
9. Edelman IS, Liebman AJ. Anatomy of body water and electrolytes. Am J Med 1959; 27: 256.
10. Fèraille E. Douset A. Sodium, potassium-Adenosinetriphosphatase-Dependent Sodium transport in the Kidney: Hormonal Control. Phyisiological Reviews 2001; 81: 352.
11. Tsutsumi Y. Angiotensin type II receptor over expression activates the vascular kinin system and causes vasodilatation. J Clin Invest 1999; 104: 925-935.
12. Liu FY, Cogan MG. Role of angiotensin II in glomerulotubular balance. Am J Physiol 1990; 259: f72-f79.
13. Verney F. Early aldosterone action: Toward Filling the Gap between transcriptions and transports. Am J Physiol 1999; 277: f319-f327.
14. Hunley TE. Update on endothelins: Biology and Clinical Implications. Pediatr Nephrol 2001; 16: 752-762.
15. Dibona GF. Nueral Control of the Kidney: Functionally Specific Renal Sympathetic Nerve Fibers. Am J Physiol 2000; 279: R15 17-R1524.
16. Levin ER. Natriuretic Peptides. N Engel J Med 1998; 339: 321-328.
17. Smith WL. Prostaglandon Endoperoxide H Syntases Th. (Cyclo Oxygenases). -1 and -2. J BIol Chem. 1996; 271: 33157-33160.
18. Tonel J. Role of kinis in the control of renal papillary blood flow, pressure natriuresis, and arterial pressure. Circ Res 2000; 86: 589-595.
19. Wang P. Role of iNOS and eNOS in the modulating proximal tubule transport and acid-balance. Am J. Physiol 2002; 283: f658- f662.
20. Stoos BA. Endothelial-derived nitric oxide inhibids sodioum transport by affecting apical membrane channels in cultures collecting duct cells. J AM Soc Nephrol 1994; 4: 1855-1860.
21. Taylor MM. Adronomedullin and the integrative physiology of fluid and electrolyte balance. Microsci Res Tech. 2002; 57: 105-109.

TRASTORNOS DEL SODIO Y CONCENTRACIÓN

23

Luis Carlos Maya Hijuelos, MD

Son producidos por los cambios en la concentración de los solutos osmóticamente activos presentes en el agua corporal, puesto que éstos determinan fuerzas que delimitan la distribución del agua intra y extracelular. La *osmolaridad* de una solución es la medición de la concentración de solutos en un medio hídrico. Bajo condiciones normales y a pesar de las grandes variaciones en la ingesta de agua, la osmolaridad de los líquidos corporales permanece dentro de un rango muy estrecho que corresponde a 285 mOsm/kg H_2O, lo cual es de vital importancia para mantener la integridad, función y volumen celular. La regulación de la concentración plasmática de Na+ es el factor determinante de las fuerzas osmóticas del LEC y la concentración de Na+ en el suero es un indicador de la concentración de los solutos en los líquidos corporales. Las variaciones en la concentración de Na+ se acompañan de cambios de agua entre los LIC y LEC, por la permeabilidad al agua que tienen las membranas celulares. Sólo la osmolaridad y la concentración de los solutos del espacio extracelular se pueden medir y se consideran un reflejo de la osmolaridad intracelular. La gran mayoría de solutos del LEC corresponden al sodio y sus aniones, además de glucosa y urea (ésta, medida como nitrógeno ureico), y si se conoce la concentración de estos elementos se puede hacer el cálculo de la osmolaridad sérica (44, 45).

Los desórdenes de concentración se pueden dividir en dos grupos: los que afectan a los electrolitos o solutos ionizados y los que afectan a los solutos no ionizados (la urea y la glucosa). Se analizarán en forma individual los trastornos de la concentración del sodio, por ser éstos los de mayor frecuencia en nuestra práctica clínica.

HIPERNATREMIA. PRINCIPIOS GENERALES

1. La hipernatremia no es una enfermedad: debe buscarse su causa y tratar el estado patológico de base.
2. En casi todos los pacientes con hipernatremia, el volumen de líquido intracelular está contraído. El cerebro es el órgano más susceptible y puede causar hemorragia del sistema nervioso central.
3. La osmolaridad urinaria ayuda a diferenciar las tres grandes causas de pérdida de agua: diabetes insípida (grandes volúmenes de orina hipoosmolar), diuresis osmótica o farmacológica (grandes volúmenes de una orina ligeramente hiperosmolar), y las pérdidas hídricas extrarrenales sin ingesta de agua (mínimo volumen de una orina hiperosmolar).
4. Es rara la hipernatremia por ganancia de sodio. Se puede detectar por la expansión del volumen extracelular.
5. El tratamiento de un paciente con hipernatremia tiene dos componentes: primero, debe detenerse si es posible las pérdidas de agua libre y segundo, se debe administrar una solución hipotónica si hay oliguria, de acuerdo al grado de deshidratación del paciente; o la reposición de las pérdidas urinarias si hay poliuria presente.

Las alteraciones en la concentración de Na+ son la causa más frecuente de hipertonicidad, puesto que el sodio constituye el 95% de los solutos del líquido extracelular. Generalmente es un estado de déficit relativo de agua y por tanto de concentración excesiva de solutos en los líquidos corporales. Se define como una concentración de sodio mayor de 150 mEq/L.

La hipertonicidad inducida por la hipernatremia estimula la liberación de hormona antidiurética (ADH), que es seguida por la sensación de sed, la cual se constituye en la mejor defensa contra dichos estados. La ADH se libera en la hipófisis posterior por la estimulación de los osmorreceptores (mecanismos osmóticos) o en respuesta a una disminución del volumen sanguíneo (mecanismos no osmóticos) (1).

La hipernatremia se puede presentar cuando hay deshidratación, hidratación normal y sobrehidratación. La determinación del volumen de líquido extracelular es crítica para el diagnóstico y manejo de estos pacientes.

Los signos objetivos más comunes de la hipernatremia son las alteraciones en el sistema nervioso central (SNC), que pueden variar desde la somnolencia hasta el coma y las convulsiones. Hay hipertonicidad muscular, rigidez e hiperreflexia. Se han descrito algunos casos de distrofia miotónica en las hipernatremias crónicas (figura 1).

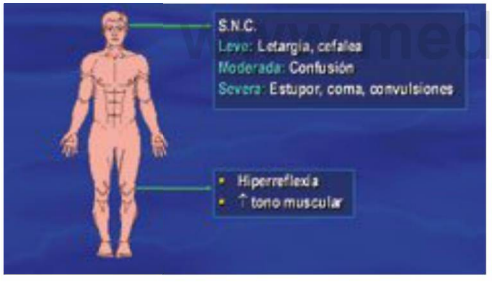


Figura 1. Signos y síntomas de hipernatremia

La hipernatremia aguda severa induce la salida de agua intracelular, mecanismo que trata de compensar el aumento de la osmolaridad del LEC; esto lleva a una deshidratación severa y súbita del SNC, que puede producir la ruptura de los vasos cerebrales, hemorragias intracraneanas y trombosis venosa (2, 3).(figuras 2 y 3).

Generalmente, la hipernatremia que se desarrolla con lentitud es mejor tolerada puesto que el cerebro desarrolla mecanismos de protección que le permiten regular su propio volumen. La célula genera nuevos solutos intracelulares, denominados *osmoles idiógenos*, que no son otra cosa que solutos orgánicos reguladores de volumen, que se acumulan en una alta proporción dentro de la célula, sin que se presenten o induzcan efectos adversos en la estructura y función celular. Los solutos que se han identificado son el mioinositol, N-Acetilaspartato, colina y taurina (4-7). Si durante el tratamiento de la hipernatremia se disminuye rápidamente la osmolaridad del LEC, el gradiente osmótico así creado puede inducir un edema cerebral (49, 51).

La aproximación al entendimiento y manejo de los estados hipernatrémicos se puede hacer desde dos puntos de vista:

- Mediante el conocimiento del estado del volumen corporal del paciente definiéndose tres categorías clínicas: euvolémica, hipovolémica e hipervolémica.
- Mediante el conocimiento de los mecanismos patogénicos identificándose tres mecanismos: pérdida pura de agua, pérdida de líquidos hipotónicos y ganancia de solutos efectivos (8).

www.medilibros.com

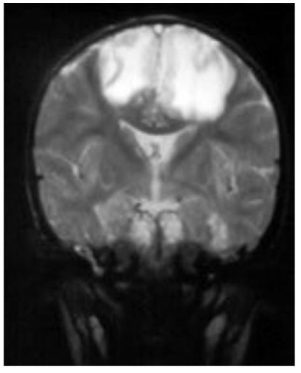


Figura 2. Trombosis seno venoso longitudinal. Paciente de 1 año de edad que ingresa con Na 190MQ/Lt

PÉRDIDA DE LÍQUIDOS HIPOTÓNICOS

Ésta es probablemente la causa más importante en nuestro medio. En los pacientes lactantes más del 90% es secundaria a las pérdidas por enfermedad diarreica aguda de tipo osmótico,

agravadas por la reposición indiscriminada con mezclas inadecuadas. Otras causas son la diabetes mellitus, uropatía destructiva y aumento de pérdidas insensibles, entre otras. (figura 4).

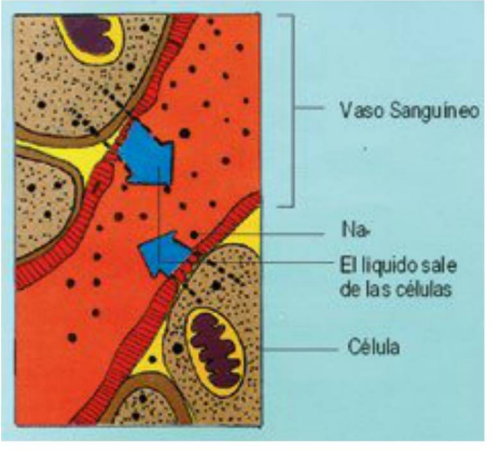


Figura 3. Movimiento de líquidos en hipernatremia

Si se quiere aplicar una adecuada terapéutica en estos pacientes, se deben entender las *implicaciones fisiológicas* de las pérdidas de líquidos hipotónicos. Estos líquidos se pueden separar en dos componentes: uno isotónico y otro de agua libre. Por ejemplo, la pérdida de 1200 cc de un líquido que tenga la tercera parte de la osmolaridad plasmática, equivaldría a perder 400cc de líquido isotónico y 800 cc de agua libre. El agua libre se elimina homogéneamente de todos los compartimentos y al tener menor proporción el LEC (20% contra el 40% del LIC) tendrá un menor efecto en él. De otro lado, la fracción isotónica se originará en el compartimiento extracelular y no afectará la tonicidad corporal total, pero sÍ producirá una depleción de volumen que puede llegar a tener repercusiones clínicas marcadas. El líquido extracelular es la tercera parte del agua corporal total, luego entonces una pérdida dada de cualquier volumen isotónico afectará a este espacio, tres veces más que la pérdida de agua pura (9-11).

Figura 4.

PÉRDIDA DE AGUA PURA

En condiciones normales estamos perdiendo agua por piel y respiración, pérdidas insensibles que pueden estar aumentadas en algunas condiciones patológicas, como la hipertermia, quemaduras extensas y enfermedades del tracto respiratorio con hiperventilación. La consecuencia fisiológica es la disminución proporcional de agua a nivel intra y extracelular. Como las membranas celulares son permeables al agua, se experimentan pérdidas de volumen en los dos compartimentos en proporción a sus volúmenes relativos, 2/3 partes para el espacio intracelular y 1/3 parte para el espacio extracelular. El volumen plasmático sólo compartirá 1/12 parte de la pérdida total de volumen (1/4 x 1/3), por lo tanto, en estos pacientes es raro encontrar signos francos de choque. La diabetes insípida central o nefrogénica es el ejemplo clásico de pérdida de agua pura y es necesario aprender a reconocerla. (figura 5).

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL Y NEFROGÉNICA

El síndrome de diabetes insípida (DI) está caracterizado por poliuria, sed y polidipsia disparada por la hiperosmolaridad plasmática. Se debe sospechar ante la presencia de osmolaridad sérica mayor de 300 mOsm/Kg H_2O, osmolaridad urinaria menor de 200mOsm/Kg H_2O, poliuria mayor de 100 cc/m^2/hora y sodio sérico mayor 150 mEq/L.

www.medilibros.com

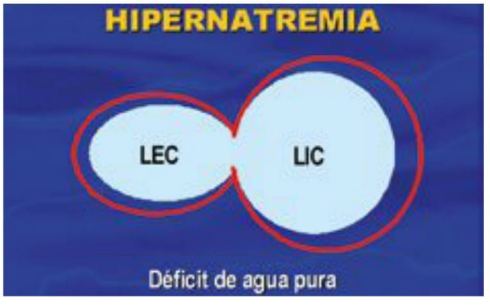


Figura 5.

La DI puede ser el resultado de un diverso grupo de desórdenes en los cuales puede haber una deficiencia absoluta o relativa de ADH (neurogénica o central) o resistencia a sus efectos en los túbulos colectores renales (nefrogénica) (12). La DI debe diferenciarse de aquellas condiciones que cursan con aumento excesivo de líquidos (plasma hiposmolar y poliuria hipotónica) y diuresis osmótica (poliuria con osmolaridad urinaria igual o que excede la osmolaridad del plasma) (13).

La DI central tiene como etiología: el trauma craneoencefálico, cirugía de hipófisis, enfermedades granulomatosas, tumores especialmente de la región supraselar y causas idiopáticas.

La DI posquirúrgica o postraumática puede aparecer a las 12 o 24 horas de la lesión inicial o aparecer días o semanas después. En aproximadamente 50 a 60% de los casos, la diabetes es transitoria y permanece 3 a 4 días, remitiendo sin problemas. Se puede observar una respuesta clásica trifásica después de una lesión en el 5-10% de los pacientes. La fase inicial que se presenta por la disminución abrupta de la secreción de ADH hace su aparición con un cuadro de poliuria severa, y comienza a las 12-24 horas de la lesión y puede permanecer de 4 a 8 días. Es seguida por una fase antidiurética, caracterizada por un aumento en la concentración de la orina e hiponatremia, debido al incremento de la reabsorción de agua libre. Tiene una duración de 5 a 6 días. La liberación excesiva de la ADH presintetizada por el tejido neurohipofisario puede ser la explicación fisiopatológica de esta fase antidiurética. Una vez se haya completado la liberación de la hormona almacenada, reaparece la diabetes insípida que se torna persistente (14).

La DI nefrogénica se caracteriza por la falta de respuesta del túbulo colector a los efectos fisiológicos de la ADH. Esta anormalidad se manifiesta por la pérdida de la habilidad para concentrar orina y la conservación de agua libre. Puede ser congénita o adquirida. La DI nefrogénica adquirida es consecuencia de una amplia variedad de enfermedades tubulointersticiales, medicamentos y por desórdenes electrolíticos, especialmente la hipokalemia (presente en desnutrición y enfermedad diarreica prolongada), que está asociada a cambios patológicos celulares y funcionales a nivel tubular, produciéndose una alteración en la capacidad de la concentración urinaria. (DI nefrogénica por disfunción corticomedular) (15, 16).

GANANCIA DE SAL

Es el resultado de la administración de soluciones hipertónicas (SSN 3%, bicarbonato de sodio) y la mala preparación de las fórmulas infantiles, así como de las sales de rehidratación oral. Como consecuencia de esta carga osmótica se produce una expansión del volumen extracelular comportándose como un estado de hipervolemia. El aumento de la tonicidad en el espacio extracelular hace que haya una contracción del espacio intracelular.

En condiciones normales este problema debiera resolverse a través de mecanismos compensatorios como la sed y por un aumento consecuente de la diuresis, pero la falta de madurez renal en los lactantes no les permite adoptar esa respuesta (17). (figuras 6 y 7)

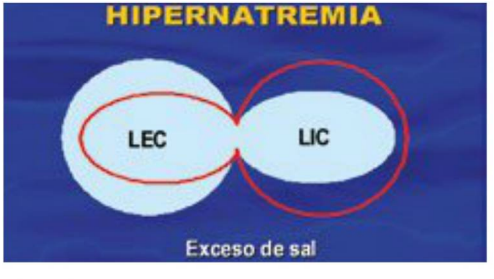
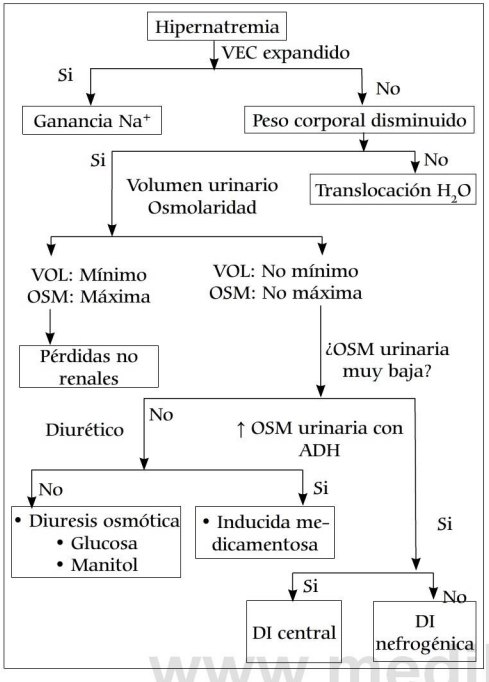


Figura 6.



www.medilibros.com

Figura 7. Diagnóstico de hipernatremia

Tratamiento de estados hipernatrémicos

El tratamiento es conducente a restaurar el volumen y la osmolaridad normal. La velocidad de la corrección dependerá de la rapidez con que se haya desarrollado la sintomatología y la gravedad de estos síntomas. *Se deben usar mezclas hipotónicas (que tengan osmolaridad menor que la del plasma del paciente)*. Si está comprometido el estado hemodinámico, se debe repletar el volumen intravascular mediante la administración de cristaloides o expansores plasmáticos. Se aplica lactato de Ringer y/o solución salina 0% en cargas de 20 a 30cc/kg hasta revertir los signos de colapso vascular. El propósito es mejorar el volumen sin disminuir de marcada manera los niveles séricos de Na+. Una vez corregido el estado de choque, se continúa con mezclas de 50 mEq/L de Na+ y K+ 20 mEq/L en dextrosa al 5%; ocasionalmente, se requiere dextrosa al 2,5%, por la hiperglicemia presente (18). No se recomienda superar la rata máxima del metabolismo de la glucosa (4-5 mg/kg/min), que produciría diuresis osmótica que empeora el cuadro de hipernatremia. En los casos severos de hiperglicemia no se recomienda el uso de insulina, puesto que puede aumentar el contenido de osmoles idiógenos cerebrales, siendo preferible disminuir la cantidad de glucosa administrada o suspenderla (19). La concentración sérica de Ca++ debe ser monitorizada, ya que la hipocalcemia es frecuente en los pacientes con hipernatremia; si se comprueba, debe agregarse al tratamiento gluconato de calcio al 10% a razón de 50-100mg/kg/día en infusión continua. El mecanismo etiológico no es claro.

El grado de tonicidad de los líquidos administrados no es tan importante, como sí lo es la velocidad con que se haga la corrección del estado hipertónico. La rapidez con que se disminuye el Na+ no debe ser mayor de 0,5-1 mEq/hora o el 10% de la concentración de sodio por día. La concentración de Na+ sérico debe ser monitorizada cada 4 horas, asegurándose así una rata de disminución adecuada, hasta alcanzar valores de 145 a 150 mEq de Na+ (1, 2, 7).

Las pérdidas actuales deben seguirse reponiendo y el tipo de líquido a utilizar para su reemplazo estará de acuerdo con los niveles de electrolitos que se midan en éstas.

En los casos de *diabetes insípida* la corrección lenta de la hipernatremia requiere del cálculo, lo más exacto posible, del déficit de agua libre.

$$\text{Déficit } H_2O = \frac{0{,}6 \times \text{peso kg} \times (1\text{-}140)}{\text{PNa}}$$

El volumen calculado de déficit de H_2O libre se reemplaza en 36 a 48 horas. El tipo de líquido usado para esa reposición será la dextrosa en agua destilada al 5%, (D5% AD). Se debe tener en cuenta no sobrepasar una infusión mayor de 4 mg/kg/hora, pues se corre el riesgo de producir hiperglicemia al superarse la capacidad máxima del organismo para metabolizar la glucosa, con la consabida diuresis osmótica y empeoramiento de la hipernatremia. *No utilice agua destilada por el riesgo de producir hemólisis.*

Las pérdidas actuales por orina deben ser reemplazadas o disminuidas. Idealmente se debe

determinar la concentración de sodio urinario de tal manera que se utilicen mezclas que se acerquen a esas pérdidas, generalmente soluciones de 30 a 75mEq/Lit de Na+. Puesto que los anteriores cálculos son sólo estimativos, se hace necesario el control continuo del sodio sérico y urinario a intervalos de 6 a 8 horas, permitiendo asegurar que la corrección no se está haciendo ni de manera lenta, ni rápida. La correcta administración de líquidos es suficiente para corregir las anormalidades metabólicas presentes en la DI leve a moderada. Los pacientes con deficiencia completa de ADH requieren de terapia hormonal de reemplazo con vasopresina. Se administra desmopresina (dDAVP) intranasal, 2 veces al día en dosis de 5 a 10 microgram/dosis. La ventaja de esta forma de vasopresina es su efecto prolongado, la facilidad de administración y la falta de efectos colaterales.

También se puede aplicar la vasopresina acuosa (PITRESIN) que tiene un comienzo de acción de 1 hora y una duración de 4 a 8 horas. Se puede administrar por vía subcutánea 2-4 U cada 4 a 6 horas o por vía intravenosa en infusión continua, con una dosis inicial de 0,5mU/kg/h, pudiéndose doblar cada 30 minutos, hasta un máximo de 10mU/kg/h. La idea es buscar una osmolaridad urinaria que doble la osmolaridad sérica y la resolución de la poliuria (2, 20, 21).

La terapia de reemplazo hormonal debe ser guiada por un cuidadoso balance de líquidos, de pérdidas urinarias, osmolaridad urinaria y plasmática, concentración de sodio sérico y control de peso.

Los pacientes con diabetes insípida nefrogénica no responden a la administración exógena de ADH y son los diuréticos tiazídicos la piedra angular de su tratamiento. El efecto paradójico es el resultado de la depleción de volumen, con un aumento en la reabsorción proximal tubular del filtrado glomerular y por lo tanto de una disminución en el envío de agua al nefrón distal. Se puede usar hidroclorotiazida 1-2 mg/kg/día (2, 22).

Cuando el sodio aumenta por ganancia de sal, se debe eliminar el exceso de líquido extracelular mediante la utilización de diuréticos de ASA; cuidando en no empeorar el estado de hipertonicidad, pues se puede perder mayor cantidad de agua que de electrolitos. Al mismo tiempo de deben administrar soluciones hipotónicas. Cuando la intoxicación es muy seria, se debe recurrir a la diálisis peritoneal (23) (figura 8).

CAUSAS DE HIPERNATREMIA

A. Ganancia de sal.
   1. Administración de bicarbonato de sodio en la reanimación
   2. Preparación inadecuada de sales de rehidratación
B. Pérdida de líquidos hipotónicos
   1. Diarrea
   2. Diuresis osmótica
   3. Diabetes mellitus
   4. Uropatía obstructiva
   5. Displasia renal

www.medilibros.com

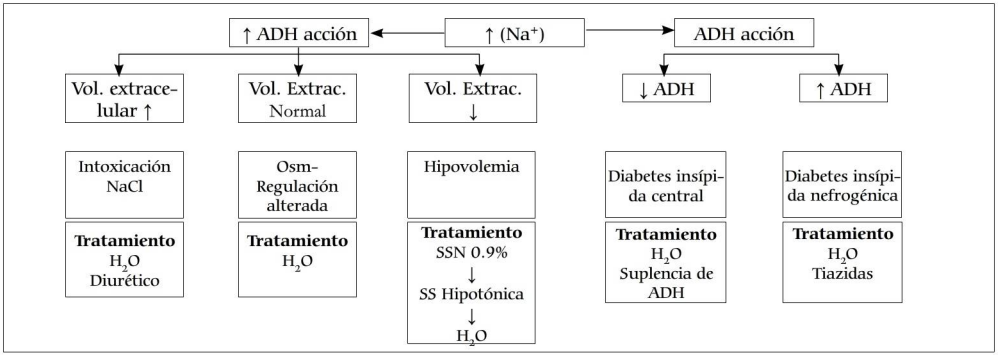


Figura 8. Tratamiento de la hipernatremia.

C. Pérdida de agua pura
   1. Diabetes insípida central
      - Encefalopatía anóxica
      - Trauma craneoencefálico especialmente con compromiso basal
      - Estados posquirúrgicos de hipofisectomía
      - Lesiones vasculares (aneurismas, trombosis)
      - Histocitosis
      - Postinfecciosa (meningitis, encefalitis)
   2. Diabetes insípida nefrogénica
      - Enfermedad renal
      - Fase de recuperación de necrosis tubular aguda
      - Diuresis posobstructiva
      - Nefropatía por reflujo
      - Enfermedad quística medular
      - Disfunción corticomedular del desnutrido. (Hipoalbuminemia e hipokalemia).

HIPONATREMIA

Es una de las anormalidades electrolíticas más comunes en la práctica clínica. La mayoría de veces es leve y asintomática lo que puede llevar a pensar que no es clínicamente importante; pero todo paciente con hiponatremia requiere de una evaluación clínica crítica que revele la etiología y las implicaciones terapéuticas de esta anormalidad. Deben considerarse dos problemas básicos en el diagnóstico de este desorden:

1. Tener certeza de que hay una alteración en el metabolismo hídrico, descartando así la pseudohiponatremia e hiponatremia ficticia.
2. Determinar por qué está comprometida la excreción renal de agua y la habilidad para mantener la tonicidad de los líquidos corporales. La hiponatremia indica una pérdida de la relación H_2O/Na+, con predominio del H_2O e implica expansión del líquido intracelular (a menos que la hiponatremia sea por hiperglicemia).

   Son cuatro mecanismos básicos los responsables de la hiponatremia:

1. Entrada de sodio a la célula, como en los casos de pérdida de potasio.
2. Pérdida de sodio a través del riñón, tracto gastrointestinal o piel.
3. Retención de agua, como en los estados edematosos.
4. Salida de agua de la célula por la acumulación de solutos en el LEC como el manitol y la glucosa que incrementan la osmolaridad sérica (2).

En condiciones normales una reducción en la concentración de sodio con la consabida disminución de la osmolaridad sérica, da como resultado una supresión de la secreción de ADH, tratando de regresar la osmolaridad plasmática a cifras normales mediante la excreción de orina diluida. En los pacientes en los que persiste la hiponatremia, generalmente está implicado un trastorno en el metabolismo del agua. En la mayoría de casos, los niveles de ADH son detectables y por lo tanto su concentración es mucho más alta de lo que cabría esperar en un estado hipotónico (47, 48).

La hiponatremia está asociada a una disminución de la tonicidad creándose un gradiente osmótico a través de la membrana que separa los compartimentos intra y extracelular. Por lo anterior se produce edema celular que a pesar de ser un fenómeno de toda la economía, sus complicaciones más serias se encuentra a nivel del sistema nervioso central (SNC) por ocupar éste un compartimiento cerrado (edema cerebral inducido osmóticamente) (figura 9).

Figura 9. Movimientos de líquidos en hiponatremia.

El cerebro, para tratar de defender su volumen celular adopta mecanismos de defensa que son casi exclusivos del SNC. Los solutos intracelulares osmóticamente activos disminuyen su concentración, lo que se logra mediante la pérdida de iones intracelulares (Cl- y K+) y aminoácidos. Lo anterior permite alcanzar un nuevo estado basal en el que están disminuidas las osmolaridades intra y extracelulares (24-26, 49, 51). Si la osmolaridad sérica se restablece rápidamente, se creará de nuevo un gradiente osmótico celular y sérico que hará un efecto opuesto, principalmente en el sistema nervioso central por disminución del volumen en este espacio cerrado. La alteración neurológica es la mayor consecuencia de la hiponatremia y las manifestaciones son: confusión, agitación, letargia, convulsiones y finalmente coma. La hipoosmolaridad celular también causa calambres musculares, debilidad y fatiga (27-29) (figura 10).

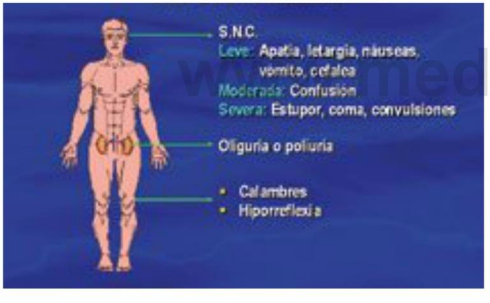


Figura 10. Signos y síntomas de hiponatremia.

La corrección rápida se ha asociado a un síndrome denominado *síndrome de desmielinización osmótica*, cuyas manifestaciones clínicas son: paraparesia o cuadriparesia, alteración del estado de conciencia, cambios de conducta y parálisis pseudobulbar con disartria y disfagia sin hallazgos focales. La patogénesis de este síndrome no es muy clara y ha generado mucha controversia. Los datos experimentales apuntan hacia la consecuencia de una deshidratación cerebral excesiva siendo los factores de riesgo conocidos hipokalemia, hepatopatía, desnutrición, quemaduras, hipoxia, extremos de la vida y menstruación (30, 31).

CLASIFICACIÓN DE HIPONATREMIA

Se define como una concentración de sodio plasmático menor de 135 mEq/L. Para su clasificación se deben responder tres interrogantes (figura 11):

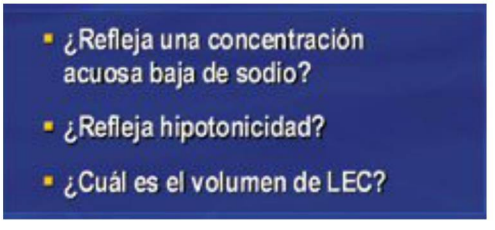


Figura 11. Síndromes de hiponatremia.

- **Pseudohiponatremia** ¿Representa el nivel medido una verdadera disminución en la concentración de sodio? La medición puede ser el producto de una falsa determinación de este ión como vemos en los casos de hiperlipidemia (ej. síndrome nefrótico) o hiperproteinemia. Se debe recordar que la mayoría de los métodos de determinación de Na+ miden este elemento en un volumen fijo de suero. Las altas concentraciones de proteínas o lípidos desplazan el agua del plasma, y aunque la concentración del Na+ sea normal, estos métodos lo cuantifican como disminuido. Este error puede evitarse si simultáneamente medimos la osmolaridad sérica o mediante la utilización de instrumentos que midan la actividad de sodio, como los electrodos iónicos selectivos.
- **Hiponatremia ficticia** ¿Cómo está la osmolaridad? Se observan en la diabetes mellitus. La hiperglicemia en el espacio extracelular, que no entra a la célula por falta de insulina, causa la salida de agua del líquido intracelular para permitir un equilibrio osmótico, esta adición de agua diluye el sodio presente en el líquido extracelular dando como resultado la hiponatremia. Se ha calculado que la disminución es más o menos de 1,6 mEq/L de sodio por cada 100mg/dl de glucosa por encima del valor normal.
- **Hiponatremia verdadera.** Descartada la pseudohiponatremia y la hiponatremia ficticia, se debe contestar la pregunta más im-

portante ¿Cuál es el estado del volumen de líquido extracelular? Ese parámetro nos va a permitir hacer el diagnóstico diferencial que nos facilitará hacer una aproximación más racional al manejo (37-39).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HIPONATREMIA VERDADERA

La determinación del volumen de LEC se puede hacer mediante una adecuada historia clínica, examen físico y la medición del volumen, osmolaridad y niveles de sodio urinario.

Cambios urinarios ususales en pacientes con hiponatremia

Entidad Comentarios	Densidad urinaria	UNa mEq/L	FeNa%	
Ingesta de agua vol. urinario	1005	15	1	Aumenta
SSIADH	1020	>30	>1	Oliguria
Insuf. adrenal Hiperkalemia	<1020	>60	>1	
Desh. hiponatrémica	>1020	<40	<1	Oliguria
Uropat. obstructiva BUN	=1010	>60	>1	Aumenta
Fibro. quística en sudor Na y mEq/L	>1020	<20	<1	Electrolitos Cl>60

UNa: Sodio urinario; FeNa: Fracción excretada de sodio; BUN: Nitrógeno ureíco; SSIADH: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

www.medilibros.com

Hiponatremia hipovolémica. Se encuentra en los estados que se acompañan de una contracción marcada del volumen de líquido extracelular y un verdadero déficit de sodio. Se observa en patologías que se acompañan de pérdida de Na+ a través del tracto gastrointestinal, riñón o piel.

En esta forma de hiponatremia casi todas las manifestaciones clínicas son causadas por el déficit de volumen: taquicardia, hipotensión, disminución de la turgencia cutánea, disminución de la perfusión distal. Si las pérdidas son extrarrenales el riñón disminuye su GFR, hay oliguria, y la excreción urinaria de sodio es menor de 20mEq/L. Si las pérdidas son de origen renal la excreción de sodio puede ser muy alta a pesar de la disminución del volumen plasmático.

Hay una entidad denominada síndrome cerebral perdedor de sal (Cerebral Salt Wasting), que la mayoría de veces no se diagnostica. Ocurre en situaciones clínicas en las cuales también se puede ver el SSIHAD y comparte algunos rasgos con ese síndrome. Acontece en pacientes después de procedimientos neuroquirúrgicos o por accidentes cerebrovasculares (hemorragia subaracnoidea) (32-34). Puede ser debido a la secreción inapropiada de la hormona natriurética o el péptido natriurético cerebral. Es un estado poliúrico con excreción elevada de sodio urinario, la ADH está alta y además hay un balance negativo de sodio. Se comporta como un estado hipovolémico, situación que permite distinguirlo del SSIHAD, en el cual el volumen extracelular es normal o aumentado (46).

Hiponatremia hipervolémica o hiponatremia en estado edematoso. Se presenta en los pacientes que tienen un incremento marcado en los niveles de sodio corporal total y que además sufren un defecto en la excreción de agua, de tal modo que la retención de agua sea mayor que la de sodio, desarrollándose un estado de hipotonicidad. Se encuentra en los estados avanzados de insuficiencia renal aguda o crónica y en los pacientes con estados edematosos secundarios a insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática y síndrome nefrótico.

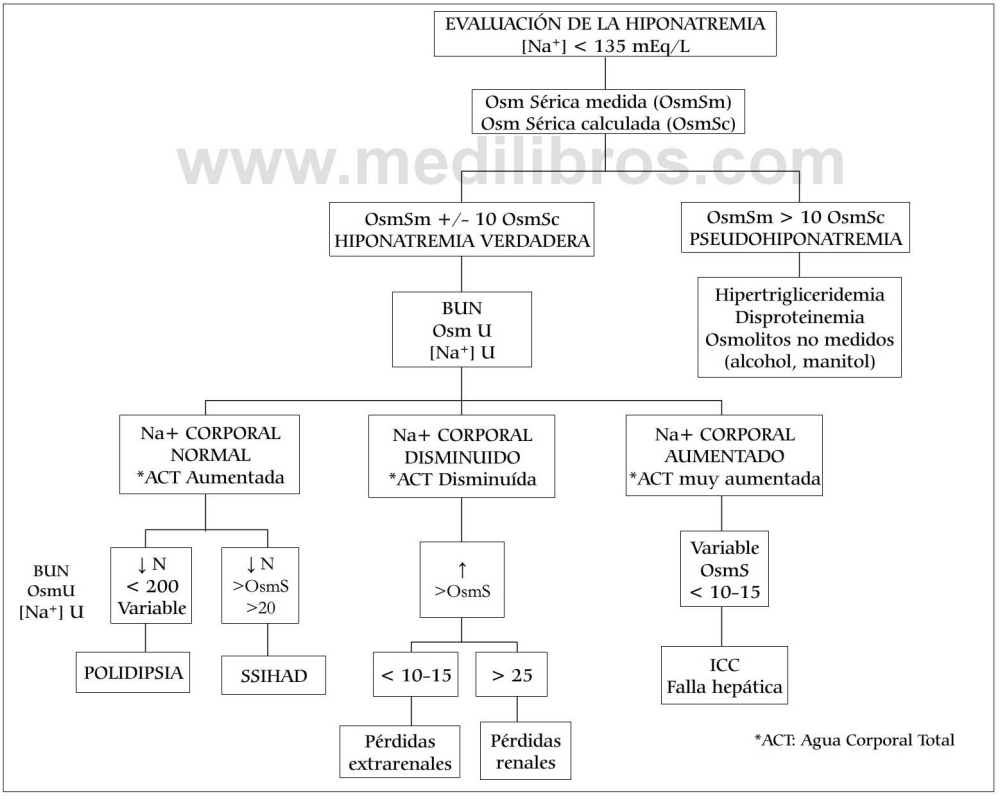
En estos pacientes se encuentran niveles detectables de hormona antidiurética, lo que sugiere que hay una liberación de vasopresina no dependiente de factores osmóticos y que probablemente son los receptores sinoaórticos los que juegan un papel muy importante en la retención hídrica. Hay una distribución inadecuada del volumen extracelular, la masa principal está en el líquido intersticial, lo que lleva a una disminución del volumen plasmático arterial efectivo, con disminución de la GFR y el consecuente aumento en la reabsorción proximal de agua. El efecto neto de estos cambios es la retención de agua, la producción de orina concentrada y la disminución en la excreción de sodio por el hiperaldosteronismo que acompaña la disminución de la perfusión renal.

Hiponatremia normovolémica. Las manifestaciones clínicas en estos pacientes se deben a la hipotonicidad, más que a las alteraciones en el volumen del líquido extracelular. La gravedad del cuadro depende de la rapidez con que se instaure.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SSIHAD)

Es un síndrome definido como hiponatremia, orina inapropiadamente concentrada, volumen extracelular normal o ligeramente aumentado, natriuresis y secreción de vasopresina que no puede atribuirse a factores hemodinámicos, náuseas, cirugía, hipotiroidismo e insuficiencia adrenal. De manera típica la GFR es alta, la creatinina sérica es normal, el nitrógeno ureico está disminuido y hay hipouricemia, también está suprimida la actividad de la renina plasmática. No se puede diagnosticar si hay evidencia de disminución de líquido extracelular, edemas, hipoalbuminemia, insuficiencia cardíaca y/o cirrosis hepática. Las mayores causas de SSIAHD son los desórdenes neurológicos, enfermedades torácicas, tumores, ciertos medicamentos y durante el período posquirúrgico (35, 36).

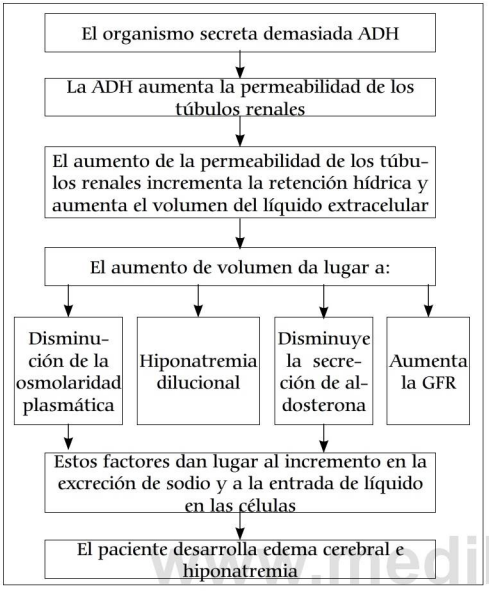
Los mecanismos para la liberación de la hormona antidiurética pueden ser variados según sea la etiología. En el sistema nervioso central es probable que sean consecuencia de las influencias neurogénicas producto de la misma patología intracraneana; en las enfermedades pulmonares, por aferentes vagales, por cambios hemodinámicos o pulmonares secundarios a la misma disfunción pulmonar y en las neoplasias por secreción ectópica de vasopresina. Los medicamentos como los antiinflamatorios no esteroides aumentan la acción de la vasopresina al inhibir la síntesis renal de PGE2; la clorpropamida estimula la liberación de ADH (35, 36) (figura 12).



www.medilibros.com

Figura 12.

QUÉ PASA EN EL SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SSIADH)



MANEJO DE LA HIPONATREMIA

Debe enfocarse en cuatro aspectos básicos:
1. Asegurar una adecuada circulación
2. La rápida elevación de sodio en la hiponatremia sintomática
3. Remoción del exceso de agua si está presente
4. Mantenimiento de los niveles normales de sodio.

Además, el tratamiento depende de:
1. La presencia o ausencia de sintomatología del sistema nervioso central
2. Severidad de la hiponatremia
3. La etiología
4. Del volumen del líquido extracelular
5. La rapidez con que se instauró el cuadro clínico (41-43).

Como principio general se puede considerar que las hiponatremias asintomáticas (sodio mayor a 125mEq/L) no requieren necesariamente tratamiento, a diferencia de las sintomáticas (letargia, coma, déficit neurológico localizado, convulsiones) que deben ser manejadas de manera urgente, usualmente con soluciones hipertónicas.

Se ha podido establecer de manera certera que la hiponatremia es responsable de un daño neurológico irreversible, siendo también probable que las lesiones desmielinizantes sean el resultado del incremento rápido en el sodio sérico en pacientes previamente hiponatrémicos.

Lo que todavía no es muy claro es si estos incrementos rápidos en las concentraciones de sodio son responsables de un efecto sumatorio en las lesiones previamente establecidas. Es complicado desde el punto de vista fisiológico separar o distinguir los riesgos asociados a la rapidez con que se haga la corrección, de los causados por la corrección absoluta, ya que la reposición a concentraciones normonatrémicas se presentan en todos los pacientes que se recuperan totalmente. Sería difícil decir que las lesiones neurológicas están asociadas con la reparación a estos valores, así como también es difícil considerar de manera independiente el posible daño cerebral a partir de la rapidez de la corrección. Mientras siga siendo objeto de discusión y controversia es prudente la corrección lenta de los niveles de sodio por el riesgo inherente de daño cerebral permanente. El incremento rápido del sodio sérico, antes que la célula sufra los procesos adaptativos a los cambios osmóticos, hace que la célula sufra mucho más daño.

Por las anteriores consideraciones, al tomar las diferentes conductas terapéuticas, se debe establecer el beneficio entre permitir los riesgos del daño neurológico por la hiponatremia en sí, contra los riesgos secundarios por la corrección rápida. Los incrementos no deben ser mayores de 0,5 a 1 mEq L /hora (50).

En la hiponatremia severa sintomática, el objetivo terapéutico es aumentar la concentración de sodio en 4-5 mEq/L para eliminar los síntomas severos del SNC. Este objetivo se logra utilizando solución salina hipertónica 3% (SS3% 513 mEq/L) intravenosa (una manera práctica y rápida de preparar SS3% es mezclar 25 cc de Natrol y 75 cc de agua destilada).

Se administra de 5 ml/kg de SS 3% en 30 minutos o una hora. Dado que el volumen de

www.medilibros.com

distribución (Vd) del Na+ es 0,6L/kg, se puede anticipar un aumento de 4-5mEq/L con este volumen de SSN hipotónica. Si persisten los síntomas se puede colocar una nueva dosis tratando de llevar los niveles séricos a un nivel de seguridad 125mEq/L. En algunos casos especiales puede haber expansión brusca del volumen intravascular con edema pulmonar, y se recomienda el uso de diuréticos de ASA para promover la excreción de agua. Si persiste la sintomatología se deben descartar otras patologías intracraneanas. Se debe considerar un factor muy importante dentro del tratamiento y es la corrección de la hipokalemia. El reemplazo de potasio permitirá que el sodio salga de la célula en intercambio con este ión, haciendo que la corrección del sodio se efectúe más rápido de lo esperado. La infusión de la cantidad de sodio restante se puede derivar de la siguiente fórmula (40):

Cambio en el sodio sérico: sodio en la mezcla – sodio sérico/ ACT – 1

ACT Agua Corporal Total.

www.medilibros.com

En la hiponatremia de volumen corporal disminuido, los pacientes que cursan con signos de hipovolemia o evidencia marcada de choque, se debe iniciar con la administración de soluciones tipo cristaloides, en cantidades suficientes que puedan corregir el volumen intravascular. Una vez restaurado el volumen plasmático efectivo se sigue con la administración de soluciones de 75 a 100 mEq/L de sodio, de acuerdo a la formula de déficit de sodio.

La hiponatremia de volumen corporal aumentado, se debe tratar con restricción hídrica y salina, además de la administración de diuréticos.

En la hiponatremia de volumen corporal normal o síndrome de secreción de hormona antidiurética (SSIHAD), el primer paso es hacer un diagnóstico correcto. Es particularmente importante diferenciar el SSIHAD de otras condiciones que defieren completamente en el tratamiento. Todas las anormalidades fisiológicas del SSIHAD son secundarias a la retención hídrica, luego la terapéutica será la restricción hídrica, que es la medida necesaria y suficiente en la gran mayoría de niños. La ingesta hídrica debe limitarse a la cantidad que guarde una concentración sérica de Na+ normal, durante el tiempo que la patología causante dure, es decir mientras se hace el tratamiento de la patología de base. Si la hiponatremia es sintomática se hará el mismo tratamiento que en la hiponatremia severa sintomática (SS3% más diurético). En los casos de SSIHAD crónica además de la restricción hídrica, se podrán utilizar algunos medicamentos que antagonicen el efecto de la hormona ADH: carbonato de litio, demeclocycline, etanol, fenitoína y análogos de la vasopresina, estas últimas en proceso de experimentación.

CAUSAS DE HIPONATREMIA

Hiponatremia hipovolémica (sodio corporal bajo)

1. Pérdidas extrarrenales de sodio
   - Pérdidas gastrointestinales (vómito y diarrea)
   - Quemaduras extensas
   - Efecto de tercer espacio
   - Pancreatitis
   - Peritonitis
   - Traumatismo muscular
2. Pérdidas renales
   - Exceso de diuréticos
   - Insuficiencia suprarrenal primaria
   - Acidosis tubular renal proximal
   - Fase diurética de la necrosis tubular aguda
3. Drenaje por tubo de tórax

Hiponatremia euvolémica (sodio corporal normal)

1. Intoxicación aguda por agua
   - Administración de líquidos hipotónicos
   - Enemas
2. Exceso en la secreción de ADH
   - Síndrome de secreción inadecuada de ADH
   - Meningitis
   - Trauma craneoencefálico
   - Síndrome de Gillain Barré
   - Hemorragia subaracnoidea
   - Pulmonar
   - Cardíaco
   - Hepático

- Drogas (acetaminofén, barbitúricos, carbamazepina, morfina)

Hiponatremia hipervolémica

1. Estados edematosos
   - Insuficiencia cardíaca congestiva
   - Síndrome nefrótico
   - Insuficiencia hepática
2. Enfermedad renal
   - Insuficiencia renal aguda o crónica (figura 13).

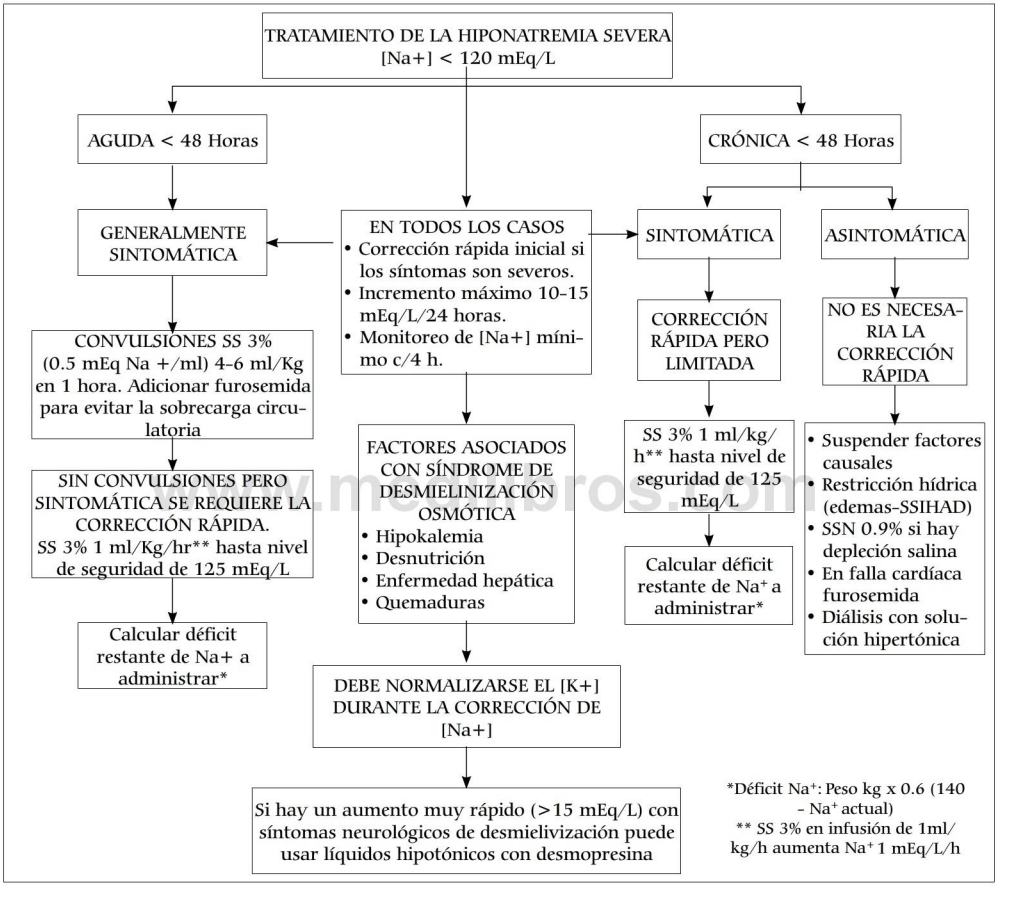


Figura 13.

REFERENCIAS

1. Palevsky PM. Hypernatremia. Seminars in Nephrology 1998; 18: 20-30.
2. Oh MS, Carroll HJ. Disorders of sodium metabolism. Hypernatremia and hyponatremia. Critical Care Medicine 1992; 20: 94-103.
3. Han BK, Lee M, Yoon HK. Cranial ultrasound and CT findings in infants with hypernatremic dehydration. Pediatric Radiology 1997; 27: 739-742.
4. McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulations of cell volume in health and disease. New Eng J Medicine 1995; 333: 1260-1266.
5. Trachtman H, Del Pizzo R, Sturman JA. Taurine and osmoregulation. AJDC. 142: 1194-1198. 1988.
6. Hee Lee J, Arcinue E, Ros BD. Brief report: Organic osmolytes in the brain of an infant with hypernatremia. New Eng J Medicine 1994; 331: 439-442.
7. Lien YH, Shapiro J, Chan L. Effects of Hypernatremia on organic Brain Osmoles. J Clinical Investigation 1990; 85: 1427-1435.

8. Geheb, MA. Clinical approach to the hyperosmolar patient. Critical Care Clinics 1987; 5: 797-815.
9. Palevsky PM. Hypernatremia in hospitalized patients. Annals Int Medicine 1996; 124: 197-203.
10. Moritz ML, Ayus JC. The changing pattern of hypernatremia in hospitalized children. Pediatrics 1999; 104: 435-439.
11. Lindfors A, Lundberg B. Glucose polymers in diarrhoea risk of hypernatremia. Acta Pediátrica. 81: 73-74. 1992.
12. Blevins L, Wand GS. Diabetes Insipidus. Critical Care Medicine 1992; 20: 69-79.
13. Fraser CL. Diabetes insipidus, massive polyuria, and hypernatremia leading to permanent brain damage. The American J. Medicine 1993; 94: 341-342.
14. Blumberg DL, Sklar CA, Wisoff J. Abnormalities of water metabolism in children and adolescents following craniotomy for a brain tumor. Child's Nervous System 1994; 10: 505-508.
15. Klahr S, Tripathy K, García FT. On the nature of the renal concentrating defect in malnutrition. Amer J Medicine 1966; 43: 84-96.
16. Knoers N, Monnen L. Nephrogenic Diabetes Insipidus. En: Holliday M, Barratt, editores. Pediatric Nephrology. 3ª Edición. Williams and Wilkins 1994; 662-669.
17. Fried LF, Palevsky PM. Hyponatremia and hypernatremia. Medical Clinics of North America 1997; 81: 585-609.
18. Stevenson RE, Bowyer FP. Hyperglycemia with hyperosmolar dehydration in nondiabetic infants. J Pediatrics 1970; 77: 818-823.
19. Arieff AI, Kleeman CR. Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas: Effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits. J Clinical Investigation 1973; 52: 571-583.
20. Kosman ME. Evaluation of a new antidiuretic agent, desmopresin acetate (dDAVP). JAMA 1978; 240: 1896-1897.
21. Richardson DW, Robinson AG. Desmopressin. Ann Int Medicine 1985; 103: 228-231.
22. DeVita M, Michells MF. Perturbations in sodium balance. Clinics in laboratory Medicine 1993; 13; 135-148.
23. Miller NL, Finberg L. Peritoneal dialysis for salt poisoning. N Eng J Medicine 1960; 263: 1347-50.
24. Verbalis SG. Adaptation to acute and chronic hyponatremia: Implications for symptomatology. Seminars in nephrology 1998; 18: 3-19.
25. Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. J Clinical Investigation 1991; 88: 303-309.
26. Videen JS, Michaleis T, Pinto P. Human Cerebral osmolytes during chronic hyponatremia. J. Clinical Investigation 1995; 95: 788-793.
27. Fall PJ. Hyponatremia and hypernatremia. Postgraduate Medicine 2000; 107: 75-82.
28. Sarnaik AP, Meert K, Hackbarth R. Management of hyponatremic seizures in children with hypertonic saline: A safe and effective strategy. Critical Care Medicine 1991; 19: 758-762.
29. Ayus JC, Arieff AI. Pathogenesis and prevention of hyponatremic encephalopathy. Endocrinology and metabolism clinics of North America 1993; 22: 425-446.
30. Stern RH, Riggs SE, Schochet SS. Osmotic Demyelination syndrome following correction of hyponatremia. New E J Medicine 1986; 314: 1535-38.
31. Lohr JW. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia: Association with hypokalemia. American J Medicine 1994; 96: 408-412.
32. Berendes E, Walter M, Cullen P. Secretion of brain natriuretic peptide in patientes with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. The Lancet 1997; 349: 245-49.
33. Ganong C.A, Kappy M. Cerebral salt wasting in children. AJDC 1993; 147: 167-169.
34. Kappy M, Ganong CA. Cerebral salt wasting in children: The role of atrial natriuretic hormone. Advances in Pediatrics 1996; 43: 271-309.
35. Haycock GB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Pediatric nephrology 1995; 9: 375-381.
36. Martinez-Maldonado M. Inappropriate antidiuretic hormone secretion of unknown origin. Kidney international 1980; 17: 554-567.
37. Hralampos J. Milionid, Geroge L. Liamis, Moses S. Elisaf. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. JAMC 2002; 16: 166.
38. Man S Oh. Pathogenesis and Diagnosis of Hyponatremia. Nephron 2002; 92(suppl 1): 2-8.
39. Cadnapaphornchai A Melissa, Schrier W Robert. Pathogenesis and Management of Hyponatrmia. Am J Med 2000; 109: 688-692.
40. Adrogue Horacio, Madias Nicolaos. Hyponatremia. The New England Journal of Medicine 2000; 342(21).
41. Gross Peter. Treatment of severe hyponatremia. Kidney International 2001; 60: 2417-2427.
42. Yeates Karen, Singer Michael, Morton Ross. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. CMAJ 2004; 170(3).
43. Decaux Guy, Soupart Alain, Treatment of Symptomatic Hyponatremia . Am J Med Sci 2003; 326(1): 25-30.
44. Hellerstein Stanley, fluid and Electrolytes: Clinical Aspects. Pediatric in Review 1993; 14.
45. Lin Michelle, Liu Stephen, Lim Ingrid. Disorders of Water Imbalance. Emerg Med Clin N Am 2005; 23: 749-770.
46. Singh Sheila, Bohn Desmond, Carlotti Ana, Cusimaro Michael, Rutka James, Halperin Mitchell. Cerebral salt wasting: Truths, fallacies, theories and challenges. Crit Care Med 2002; 30(11).
47. Gruskin Alan, Sarnaik Ashok. Hyponatremia: pathophysiology and treatment, a pediatric perspective. Pediatr Nephrol 1992; 6: 280-286.
48. Kumar Sumit, Berl Tomas. Sodium. The Lancet 1998; 352.
49. Thurston Jean, Hauhart Richard, Nelson James. Adaptive Decreases in Amino Acids (Taurine in Particular), Creatine and Electrolytes Prevent Cerebral Edema in Chronically Hyponatremic Mice: Rapid Correction (Experimental Model of Central Pontine Myelinolysis) Causes Dehydrationan Shrinkages of Brain. Metabolic Brain Disease 1987; 2(4).
50. Kurts Ira, Nguyen Minhtri. A somple quantitative approach to analyzing the generation of the dysnatrmias. Clin Exp Nephrol 2003; 7: 138b-b143.
51. Trachtman Howard. Cell volume regulation: a review of cerebral adaptive mechanisms and implications for clinical treatment of osmolal disturbances: II Pediatr Nephro 1992; 6: 104-112.

Fisiología y trastornos del potasio

24

Ramón Exeni, MD; Patricia Garramuño de Valles, MD

La regulación fisiológica del metabolismo del potasio se basa en mecanismos que van dirigidos a dos objetivos principales. En primer término, lograr una alta concentración de potasio en el citosol, necesaria para funciones celulares de crecimiento, síntesis de DNA y proteínas, volumen celular y balance del estado ácido-base. En segundo término, lograr gradientes de concentración de potasio a través de las membranas celulares, requeridos para la excitabilidad nerviosa y la contractilidad muscular (1, 2).

El potasio es el principal catión intracelular. En condiciones fisiológicas, la concentración intracelular de potasio es de 150 mEq/l y de 4,5 mEq/l en compartimiento extracelular.

www.edlibros.com

ESTUDIO DE LA EXCRECIÓN RENAL DE POTASIO. EVOLUCIÓN EN EL DESARROLLO DE TÉCNICAS DE LABORATORIO

Los estudios de los factores que modulan la excreción de K^+ comenzaron con los *clearances* in vivo (3, 4) a los que siguieron los de micropuntura, los cuales permitieron localizar los sitios de transporte de potasio (5).

Los estudios de perfusión en segmentos aislados de túbulos permitieron obtener información respecto al transporte de potasio en segmentos no accesibles a micropuntura (asa de Henle y túbulos colectores) (6); la aplicación de técnicas electrofisiológicas de *patch-clamp* en segmentos del nefrón; el estudio de los canales de conductancia de potasio y los eventos fisiológicos y patológicos que alteran el transporte de potasio (7). Recientemente, las técnicas de *patch-clamp* han permitido definir las propiedades de los canales de potasio en membrana apical y basolateral de las células tubulares (8).

Finalmente, las técnicas de biología molecular han contribuido al conocimiento de la estructura de las proteínas que median el transporte de potasio (9).

DISTRIBUCIÓN DE POTASIO EN EL ORGANISMO

Las reservas de K^+ en el adulto son de 3.000 a 4.000 mEq (50 mEq/kg de peso) con un 98% distribuido en el espacio celular. Aproximadamente 1.700 mEq/m^2 se encuentran en el músculo esquelético, 115 mEq/m^2 en el hígado, 134 mEq/m^2 en el eritrocito, 50 mEq/m^2 en la orina, 5 mEq/m^2 en las heces y en líquido extracelular 38 mEq/m^2. La ingestión varia entre 60 y 100 mEq/m^2 /día.

El riñón es la vía más importante en la eliminación del potasio. El potasio filtra libremente por los glomérulos con una tasa de 180 litros por día y una concentración plasmática de 4 mEq/L, por lo que 720 mEq de K^+ son filtrados diariamente.

Hay un 10 % que está unido a las proteínas y por lo tanto no disponibles para la filtración. La capacidad del riñón para variar la excreción de K^+ es muy amplia. En la depleción crónica, no de origen renal, la concentración urinaria de K^+ puede reducirse a 5 mEq/l. Con el aumento del aporte a cifras que triplican el aporte normal, la concentración urinaria de potasio puede superar los 120 mEq/l a fin de mantener el balance del ión.

TRANSPORTE TUBULAR DE POTASIO

Túbulo contorneado proximal

El 50 al 70 % del potasio filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal, reabsorción pasiva ba-

sada en procesos de difusión, movimientos de arrastre o ambos. La reabsorción en este sector del nefrón está estrechamente relacionada al movimiento de agua y el sodio.

Los mecanismos principales son la reabsorción paracelular de potasio por difusión y otro relacionado a la presencia de un lumen eléctricamente positivo respecto al fluido peritubular, lo que permite la reabsorción pasiva de potasio (10).

Asa de Henle

El mecanismo de transporte de potasio en el sector ascendente grueso (TAL) incluye:

a. La incorporación apical de potasio por la actividad secundaria del cotransportador Na^+-$2Cl^-$ K^+ y salida pasiva de potasio por difusión a través de la membrana basolateral mediante difusión a través de canal de potasio o cotransportado con CO_3 H^- o con Cl^-.
b. Reabsorción paracelular de potasio por presencia de un potencial transepitelial lumen positivo (11). El reciclaje de potasio a través de la membrana apical es requerido para la normal actividad del cotransportador Na^+-$2Cl^-$ K^+. La reabsorción de potasio puede ser reemplazada por la secreción de potasio en el asa de Henle, cuando el cotransportador de Na^+ $2Cl^-K^+$ es inhibido por diuréticos (12).

Túbulo distal inicial (ICT) y túbulo colector cortical (CCD)

Secreción de potasio: La regulación de la secreción de potasio en ICT y CCD juega un rol preponderante en la excreción de potasio. La secreción de potasio ocurre mediante:

a. La entrada pasiva de sodio a la célula a través de canales de sodio (ENaC) apicales, despolarizando la membrana luminal y favoreciendo el gradiente electroquímico (negatividad del lumen) que permite la difusión de potasio hacia la luz tubular. Contrariamente, bajas concentraciones de sodio luminal producen hiperpolarización de la membrana luminal, inhibiendo la secreción de potasio (2).
b. El ingreso activo de potasio a la célula principal a través de membrana basolateral mediante Na^+ K^+ ATPasa y salida de potasio por difusión pasiva a través de canales de potasio hacia el lumen en presencia de gradiente electroquímico favorable (13).
c. El cotransporte de potasio con cloro mediante un gradiente electroneutro en membrana apical de CCD (14).

Reabsorción de potasio: La reabsorción de potasio se produce en las células intercalares en ICT y en CCD (15).

Las isoformas de H^+-K^+-ATPasa han sido identificadas en células intercalares de CCD y han mostrado que reabsorben potasio en intercambio por hidrógeno (16). Hay cambios morfológicos en células intercalares tal como el incremento de la superficie apical e inserción de partículas en la membrana apical en hipokalemia, condición en la cual la reabsorción de potasio y secreción de hidrogeniones están incrementadas (17).

En hipopotasemia hay incremento de la síntesis de proteínas de transporte y estimulación K^+ H^+-ATPasa (18).

Canales de potasio

El desarrollo de la técnica de *patch-clamp* en membranas apicales y basolaterales de las células tubulares, y de clonación de los canales de potasio ha permitido incrementar el conocimiento de los mecanismos de transporte de potasio en las membranas (19).

Las funciones de los canales de potasio incluyen:

a. El mantenimiento del gradiente de potencial negativo de las células tubulares (20).
b. La regulación del volumen celular que depende de la actividad de los canales de potasio en las membranas apical y basolateral (21).
c. El reciclaje a través de membrana apical y basolateral en TAL a fin de aportar potasio a Na^+ -$2Cl^-$ -K^+ y a Na^+-K^+-ATPasa (22, 23).
d. Por último, los canales de potasio de la membrana apical de células principales en túbulos distales iniciales y de túbulos colectores corticales, canales de baja conductancia con alta posibilidad de apertura en condiciones fisiológicas, intervienen en la secreción de potasio desde la célula a la luz tubular. En respuesta a factores como vasopresina, alcalinización de la célula y a la adaptación a

altos aportes de potasio, hay reclutamiento de canales adicionales que incrementan la conductancia apical de potasio (24, 25).

El canal apical de potasio es altamente sensible a la acidificación del citosol, declina su actividad cuando el pH de la célula se reduce de 7,4 a 7 (26). Esto es consistente con el hecho de que la acidosis metabólica disminuye la secreción distal de potasio. Una propiedad importante de los canales es su sensibilidad a los cambios de ATP. Concentraciones en rango de submilimolar de ATP son requeridas para la fosforilación y activación de los canales de potasio. El canal apical de potasio es inhibido por aumento en la concentración intracelular de calcio (27).

La reciente clonación de los canales de potasio ha permitido demostrar la expresión de sus isoformas en los segmentos de túbulos distales (28).

ROMK2 está expresado en TAL y CCD. ROMK1 expresado en CCD, ROMK3 expresado en TAL y CCD (29). Comparten propiedades con los canales de baja conductancia al potasio en TAL y en CCD (canales rectificadores hacia adentro que permiten cuando la membrana celular está hiperpolarizada, gran actividad de potasio intracelular y mantenimiento de polaridad de la membrana), con probable participación de los canales de potasio en la secreción apical del ión (30).

FUNCIÓN Y REGULACIÓN DE CANALES DE POTASIO EN EL TÚBULO PROXIMAL

El modelo celular incluye Na^+-K^+-ATPasa electrogénica, un cotransportador Cl^- K^+ electroneutral y canales de K^+ en las membranas basolateral y apical. Los canales apicales de potasio no registran gran actividad en condiciones normales, pero se tornan muy activos cuando hay expansión del volumen de la célula, despolarización y un aumento en la concentración citosólica de Ca^{++}. En la membrana basolateral se han identificado varios canales de potasio (31). Estos canales no son sólo responsables de la generación de un potencial celular negativo ya que por su sensibilidad a la acción inhibitoria del ATP citosólico, taurina y guanosine monofososfato cíclico (cGMP) lo implican en varias funciones regulatorias. El descubrimiento de una subfamilia de canales de K^+ taurina sensible demostró que estos canales están involucrados en la regulación del volumen de las células tubulares proximales ya que, estas células expuestas a medios hipotónicos, pierden taurina, con la consecuente apertura de los canales de K^+ y pérdida de solutos.

Futuras investigaciones permitirán caracterizar el comportamiento de estos canales de potasio en condiciones fisiológicas y patofisiológicas y la interacción de mensajeros con proteínas de los canales.

Debe ser enfatizado que la secreción de potasio sólo puede ser estimulada en forma óptima durante el simultáneo incremento en la regulación de los canales de sodio y de potasio.

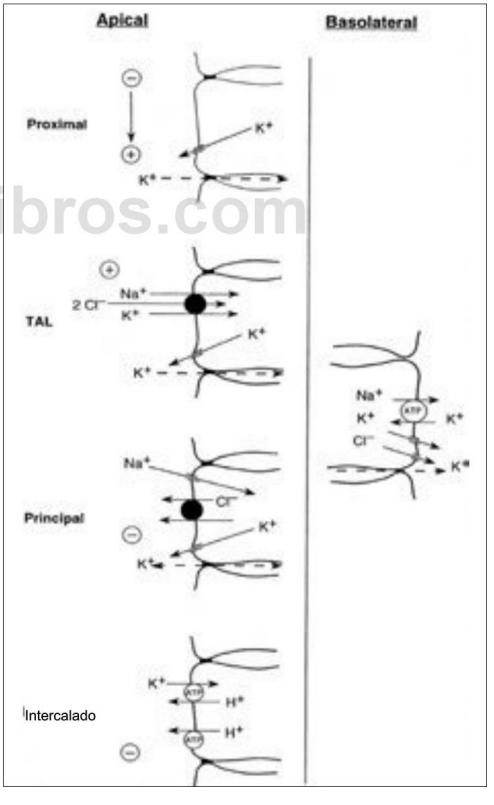


Figura 1. Transporte celular de potasio en el nefrón. Giebisch G Wang W reproducido con autorización (2).

www.medilibros.com

HOMEOSTASIS DE POTASIO

La homeostasis de potasio depende del balance externo e interno de potasio. El balance externo de potasio depende del ingreso y egreso de potasio a la célula produciendo modificaciones en la kalemia. El balance interno de potasio depende de la distribución de potasio en músculo, hígado, glóbulos rojos y fluido extracelular.

Los efectos agudos en la distribución de potasio involucran cambios en la actividad de Na^+-K^+-ATPasa de la membrana que ocurren por la activación de hormonas y cambios en el balance ácido-base, conduciendo a una rápida y efectiva redistribución de K^+ en los depósitos, en particular en células de músculo e hígado.

Los factores a largo plazo que afectan el ingreso de potasio a la célula, involucran a la síntesis e inserción de moléculas de ATP que regulan la densidad de las bombas de Na^+-K^+-ATPasa (8, 32, 33).

BALANCE INTERNO DE POTASIO

Factores a corto y largo plazo

Agudo

- Incrementan el ingreso celular del potasio: insulina - β catecolaminas - alcalosis - exceso de sodio
- Impiden el ingreso celular de potasio: α catecolaminas - acidosis - daño celular - glucogenólisis - glucagón - anoxia - hemólisis - depleción de sodio
- Aumenta el eflujo celular de potasio: hiperosmolaridad.

Crónico

- Los factores a largo plazo que afectan el ingreso de potasio a la célula involucran a la síntesis e inserción de moléculas de ATP que regulan la densidad de las bombas de Na^+ K^+ - ATPasa
- Incremento de la densidad de Na^+ K^+ - ATPasa, lo producen: Hormonas tiroideas - esteroides adrenales - el ejercicio - el crecimiento
- Disminución de la densidad de Na^+ K^+ - ATPasa, lo producen: Diabetes - fallo renal crónico.

BALANCE EXTERNO DE POTASIO

Factores que influyen sobre la excreción renal de potasio

Incremento en el flujo distal

Habitualmente acompañado de aumento de aporte de sodio al túbulo distal y mayor reabsorción de sodio distal conduciendo a la secreción luminal de potasio. El flujo tubular y el aporte distal de sodio cumplen un rol preponderante en la modulación de la secreción y excreción de potasio.

Efecto de los mineralocorticoides

Estimulan la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en el nefrón distal. La aldosterona en las células principales de CCD requiere de su unión a receptores (MR) en el citoplasma, translocación del complejo hormona-receptor al núcleo, activación de la transcripción y síntesis de proteínas fisiológicamente activas (Na^+ -K^+ ATPasa), constituyendo éste el efecto genómico de aldosterona (34). Los efectos celulares tempranos de la aldosterona (1 a 3 horas) incluyen la activación de proteínas de transporte que actúan sobre los canales de sodio (ENaC) incrementando su expresión y o funcionalidad, conduciendo a un aumento de la permeabilidad de la membrana apical al sodio, que incrementa el recambio de la Na^+ K^+ ATPasa basolateral (35). El ingreso de sodio a la célula despolariza la membrana apical e incrementa las fuerzas eléctricas que permiten la salida de potasio hacia la luz tubular. Los efectos tardíos de la aldosterona involucran aumento en la inserción de bombas adicionales de Na^+ K^+ ATPasa e incremento de la conductancia apical al potasio como también aumento en la densidad de los canales de potasio, secretorios, de baja conductancia, en membrana apical de CCD.

La actividad de Na^+ K^+ ATPasa en membrana basolateral asociada a un incremento en la permeabilidad de potasio conduce a una marcada hiperpolarización de la membrana celular, este efecto eléctrico permite revertir el transporte pasivo de potasio a través de la membrana basolateral permitiendo la difusión de potasio desde el fluido peritubular hacia el citoplasma celular (36).

www.medilibros.com

Glucocorticoides

En estudios preliminares, realizados en túbulos colectores corticales disecados ha sido demostrado incremento en la diferencia de potencial transepitelial, por acción de agonistas glucocorticoides unidos a receptor glucocorticoide (GR).

No obstante, aún no ha sido demostrado que los glucocorticoides estimulen la secreción de potasio en túbulos colectores corticales. El efecto del aumento de excreción de potasio por administración de prednisona, sólo podría atribuirse al aumento secundario en el índice de filtrado glomerular e incremento del fluido en tubular distal (37).

Vasopresina

Esta hormona produce efecto estimulante sobre la secreción distal de potasio mediado por el incremento en la permeabilidad apical de sodio que conduce a la despolarización de la membrana apical y secreción de potasio. Ha sido demostrado experimentalmente un aumento de la expresión de las tres subunidades de ENaC inducido por vasopresina (38). Asimismo, la vasopresina incrementa la densidad de un canal de potasio, de baja conductancia con alta posibilidad de apertura en condiciones fisiológicas, presente en membrana apical de las células principales de ICT y CCD, aumentando de este modo la secreción distal de potasio.

Catecolaminas

Epinefrina y norepinefrina actúan sobre dos receptores, subtipos α y β adrenérgicos en riñón.

Receptores β adrenérgicos acoplados a proteínas G activan adenylciclasa e incrementan AMP cíclico (segundo mensajero). Los agonistas β_1 y β_2, incrementan en TAL la reabsorción Na^+ Cl^- y Ca^{++} aumentando la secreción de potasio. Por el contrario, en túbulo contorneado distal (DCT) y túbulo colector cortical el isoproterenol, mediante un receptor β adrenérgico reduce el gradiente de voltaje transmembrana e inhibe la secreción de potasio (39).

En el túbulo colector medular, no ha sido demostrado modificaciones en el transporte de potasio por efecto de isoproterenol, agonista β adrenérgico. La activación de α adrenorreceptores estimula ambas Na^+ -K^+- ATPasa y H^+ / Na^+ en túbulos proximales La estimulación por epinefrina de receptores α_2 adrenérgicos que ejercen su efecto mediado por calcio en túbulo contorneado distal (DCT) ha demostrado incremento en el ingreso de sodio a la célula de túbulo distal, mostrando que agonistas α_2 adrenérgicos pueden activar Na^+ -K^+- ATPasa (40). No obstante, aún no ha sido evidenciado efecto de la estimulación de receptores α adrenérgicos en el transporte de potasio en segmentos distales del nefrón.

Insulina

Incrementa el ingreso de potasio a la célula. Ha sido demostrado efecto antinatriurético de insulina, demostrándose que insulina aumenta la actividad de Na^+K^+-ATPasa en CCD, sin efecto en el canal de sodio apical. La estimulación de Na^+K^+-ATPasa por insulina en membrana basolateral resulta en hiperpolarización de la membrana basolateral, incluyendo a un nuevo gradiente eléctrico que favorece el ingreso de potasio a la célula (41).

www.edilibros.com

Estado ácido-base

La acidosis metabólica y la acidosis respiratoria aguda inhiben la secreción de potasio. Contrariamente, la alcalosis metabólica y la alcalosis respiratoria aguda aumentan la secreción del ión en las células de túbulo colector distal. Estas respuestas son las esperadas, considerando los efectos del estado ácido-base sobre la concentración celular de potasio (ingreso de potasio a la célula en alcalosis y salida de potasio de la célula en acidosis) (42). El canal de potasio secretorio en membrana apical de CCD es altamente sensible a pH citosólico.

La actividad de canal declina marcadamente por acidosis intracelular disminuyendo la secreción de potasio en túbulos distales.

Las modificaciones en el transporte de potasio por disturbios crónicos del estado ácido-base son complejas, involucrando al estado volumétrico de compartimiento extracelular, el índice de filtrado glomerular, al aporte de fluido a los segmentos distales y a los cambios de los niveles circulantes de la aldosterona.

Amonio

El aumento de la tasa de producción y de excreción amonio disminuye la secreción de potasio en los sectores del nefrón a partir del túbulo contorneado distal. La depleción de potasio estimula, mientras que la hipekalemia inhibe la amoniogénesis por lo que se considera la interrelación amonio- K^+ un mecanismo de regulación de la excreción de K^+.

POTASIO POSTNATAL

La capacidad de secreción de potasio está limitada en CCD en recién nacido. Los factores que limitan la secreción urinaria de potasio en el CCD incluyen: Limitación de la permeabilidad de la membrana a sodio, bajo flujo tubular distal y reducción de la concentración luminal de sodio, con gradiente electroquímico desfavorable (bajo potasio celular, defecto en la actividad de Na^+K^+-ATPasa), con limitación de la permeabilidad al potasio. Ha sido demostrado en recién nacidos un 50% de la actividad de la Na^+K^+ATPasa respecto a la actividad en el adulto. La reducción en la actividad puede reflejar la insensibilidad de las células principales al estímulo de la aldosterona que incremente la transcripción genética y/o limitada síntesis o recambio de Na^+K^+ ATPasa. Estudios relacionados a la aldosterona en el recién nacido han demostrado un número adecuado de receptores para la hormona y similares sitios de unión del complejo hormona receptor a nivel nuclear, considerando que el fenómeno de la hiposensibilidad temprana a la aldosterona representa un fenómeno posreceptor. Recientemente ha sido demostrado experimentalmente al nacimiento, ausencia de mRNA de canal ROMK de baja conductancia en túbulos colectores corticales, por RT-PCR. Mediante técnica de inmunocitoquímica se ha mostrado incremento progresivo de la expresión del canal ROMK entre la 3ra a 5ta semana postnatal.

EVALUACIÓN DE LA EXCRECIÓN URINARIA DE POTASIO

Se evalúa a través de:

a. Excreción diaria de potasio en mEq/ 24hs.
b. Excreción fraccional de potasio E_FK: (U_K / P_K): (U_{creat}/P_{creat}).
c. Gradiente transtubular de potasio (TTKG): (U_K/P_K): (U_{OSM}/P_{OSM}). Este gradiente provee un índice de la concentración estimada de potasio en la luz de los túbulos colectores corticales relacionada a la concentración de potasio en fluido peritubular de la corteza renal. Es un indicador de la bioactividad de la aldosterona a nivel de túbulos colectores corticales. No puede ser utilizado cuando hay diuresis acuosa y la osmolaridad urinaria es menor a la plasmática o en presencia de diuresis osmótica. El valor de TTKG en niños tiene una media de 6, rango 4 a 10, en niños menores a un año la media es superior: 7,8 con rango de 4,9 a 15,5 (43).

En presencia de hipokalemia, considerando una concentración de sodio en orina superior a 25-30 mEq/L, si la excreción de potasio urinaria es menor a 20 mEq/L, hay disminución de E_FK por debajo de 6% y presenta un GTTK menor a 4, la causa de la hipokalemia es extrarrenal.

HIPOKALEMIA

La hipokalemia, que se define como el nivel sérico de potasio inferior a 3,5mEq/l es un trastorno hidroelectrolítico frecuente.

La hipokalemia habitualmente indica descenso del contenido total del catión, no obstante, en ocasiones podría tratarse de un desplazamiento transcelular del mismo. La hipokalemia puede ser el resultado de uno o ambos, un desplazamiento de potasio desde el compartimiento extracelular al intracelular y una depleción de potasio.

Tabla 1. Etiología de la hipokalemia (44).

Hipokalemia sin déficit de potasio
Pseudohipokalemia (Desórdenes mieloproliferativos)
Drogas adrenérgicas
Alcalosis
Parálisis periódica hipokalémica
Intoxicación por bario
Hipokalemia con déficit de potasio
Bajo aporte
Alcoholismo-anorexia nerviosa-geofagia
Incorporación a la célula
Tratamiento de la anemia megaloblástica
Hiperalimentación endovenosa
Transfusión de eritrocitos congelados
Pérdidas gastrointestinales
Vómitos
Diarrea
Laxantes
Ureterosigmoidostomía
Adenoma velloso
Pérdida urinaria
Excesivo efecto mineralocorticoide
Hiperaldosteronismo
Síndrome de Bartter
Síndrome de Cushing
Abuso de licor
Acidosis tubular renal tipos 1 y 2
Leucemia. Hipomagnesemia
Drogas
Antibióticos carbenicilina penicilina
Aminoglucósidos anfotericina
Diuréticos

DESPLAZAMIENTO TRANSCELULAR DE POTASIO

Causas de redistribución debidas a alteraciones de balance interno

Alcalosis aguda (metabólica, respiratoria): Se acompaña de hipokalemia acentuada por incorporación de potasio a la célula y salida de ión hidrógeno. La kalemia desciende aproximadamente 0,3mEq/l cada 0,1 unidad de aumento de pH.

Administración de insulina: Captación muscular y hepática por administración exógena de potasio o frente a carga de glucosa en no diabéticos.

Agonistas β_2 adrenérgicos (epinefrina, salbutanol, terbutalina y fenoterol): La hipokalemia por ingreso celular del ión puede resultar como efecto colateral de una acción terapéutica: Crisis asmática, apoyo hemodinámico con adrenalina, insuficiencia cardíaca con dobutamina o por liberación endógena de adrenalina en caso de estrés: infarto de miocardio, cirugía, trauma, traumatismo encefalocraneano.

Toxicidad por teofilina: Desplazamiento transcelular de potasio.

Ingestión de sales de bario: Produce hipokalemia por incorporación de potasio a la célula e inhibición de canales de potasio.

Intoxicación por tolueno: Hipokalemia por:

a. Ingreso de potasio a la célula
b. Como resultado de cuadro de acidosis tubular renal.

Parálisis periódica familiar: Enfermedad autosómica dominante familiar o asociada a hipertiroidismo. Caracterizada por episodios intermitentes de paresia muscular y parálisis de los miembros y tórax que se prolongan 6 a 24 horas. Aparece en la primera o segunda década de la vida. La kalemia disminuye por incorporación de potasio a la célula muscular.

www.medilibros.com

ETIOLOGÍA EXTRARRENAL DE LA DEPLECIÓN DE POTASIO

Falta de ingesta de potasio: El aporte restringido de potasio en la dieta puede resultar en una depleción de potasio pero sólo moderada dado que el riñón responde adecuadamente.

Pérdida gastrointestinal de potasio

Gástrica: Debido a que las secreciones gástricas sólo contienen 10 a 20mEq/L, aun cuando los vómitos y la aspiración nasogástrica pueden provocar hipokalemia la causa es renal, secundaria a la contracción de volumen y el hiperaldosteronismo secundario. La alcalosis metabólica incrementa el potasio intracelular en tubular distal y el aporte de bicarbonato ión no reabsorbible a ese segmento del nefrón, factores que unidos al hiperaldosteronismo secundario promueven la secreción distal de potasio.

Colónica: La excreción fecal de potasio es de 5 a 15mq/L. Debido a que el mucus colónico es rico en potasio (100-140 mEq/L), la diarrea puede motivar pérdidas considerables

de potasio. En pacientes pediátricos con diarrea y deshidratación (15%) puede alcanzarse una pérdida de K^+ de alrededor de 7-12mEq/kg. La pérdida de bicarbonato y de aniones orgánicos induce cuadro de acidosis metabólica hiperclorémica, el desplazamiento de K^+ al extracelular podría enmascarar la depleción de potasio. Asociación de hipokalemia y acidosis metabólica hiperclorémica ha sido demostrada asimismo en cirugía de ureterosigmoideostomía como resultado de intercambio colónico de potasio y bicarbonato por sodio y cloruro.

El abuso de laxantes lleva a hipokalemia por depleción de sodio, contracción de volumen, hiperaldosteronismo secundario y alcalosis metabólica.

ETIOLOGÍA RENAL DE LA DEPLECIÓN DE POTASIO

Existen situaciones que presentan excreción aumentada de potasio y que deben evaluarse previamente.

a. Fase poliúrica de necrosis tubular aguda
b. Diuresis osmótica por manitol o glucosuria
c. Diuresis posdesobstrucción
d. Administración de agentes con efecto kaliurético: Antibióticos, penicilinas (Carbenicilina), aminoglucósidos, antifúngicos: Anfotericina B, citostáticos: Cisplatinum.
e. Leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda: Hipokalemia asociada a incorporación de K^+ a la célula, diuresis osmótica e incremento de lisozima, proteína leucocitaria con toxicidad en túbulo proximal renal.

Tabla 2. Fisiopatología de los trastornos hipokalémicos con pérdida renal de potasio y acidosis metabólica.

Acidosis metabólica hiperclorémica	Acidosis metabólica con anión restante elevado
Acidosis tubular renal (ART)	Cetoacidosis diabética
ATR distal (Tipo I)	
ATR proximal (Tipo II)	
Anfotericina B	
Tolueno	
Acetazolamida	
Ureterosigmoideostomía	

Tabla 3. Fisiopatología de los trastornos hipokalémicos con pérdida renal de potasio y alcalosis metabólica.

Sin hipertensión arterial	Con hipertensión arterial. Exceso de mineralocorticoides	Pérdida de cloro
Pérdida renal de potasio	Pérdida renal de potasio	Depleción de cloro
Diuréticos de asa (furosemida)	Hiperaldosteronismo	Vómitos-drenaje nasogástrico
Diuréticos túbulo distal (tiazidas)	Síndrome exceso aparente de mineralocorticoides	Diarrea perdedora de cloro
Síndrome de Bartter	Producción exagerada de renina	
Síndrome de Gitelman	Enfermedad renovascular	
Hipomagnesemia	Hipertensión maligna	
Posthipercapnia	Tumores secretantes de renina	
Enfermedad fibroquística	Síndrome de Liddle	

FISIOPATOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS HIPOKALÉMICOS CON PÉRDIDA RENAL DE POTASIO Y ACIDOSIS METABÓLICA

Dentro de los cuadros de hipokalemia y acidosis metabólica hiperclorémica, se incluye disminución de la reabsorción de bicarbonato en túbulo proximal con descenso en el umbral de reabsorción a bicarbonato en ATR tipo II. En general, estos casos se asocian a tubulopatía proximal generalizada (Síndrome de Fanconi). La ATR tipo II descrita por Edelmann y Rodríguez Soriano en 1967 (45) circunscribe su defecto al bicarbonato, siendo infrecuente la hipokalemia.

En la acidosis tubular distal tipo I (ART I) (46) la hipokalemia está presente con niveles muy bajos de potasio plasmático, incapacidad de descender el pH urinario por debajo de 5,5 ante estímulo de academia. Además de la ATR tipo 1 clásica han sido descritas: ART I autosómica dominante asociada a mutaciones en el gen que codifica el intercambiador $Cl^-/CO3H^-$ (AEI). La ausencia de inserción del intercambiador en membrana basolateral o en apical de

CCD interfiere con la secreción de H^+. La ART I autosómica recesiva con sordera sensoneural presenta mutaciones en el gen que codifica la subunidad $_1$ de H^+–ATPasa (ATP6B1) en célula intercalar alfa de CCD, en ARTI sin sordera sensoneural ha sido demostrada mutaciones de una isoforma específica renal a4 de H^+–ATPasa (ATP6N1B) (47). Recientemente la posibilidad de que un defecto en H^+ K^+ ATPasa de membrana apical de CCD esté involucrado ha sido sugerida.

Ureterosigmoideotomía: Se produce secreción de K^+ y bicarbonato por el epitelio colónico que está en contacto con orina.

Cetoacidosis diabética: La depleción de potasio total se produce por la diuresis osmótica de la hiperglucemia y la excreción renal de cetoaniones no reabsorbibles, no obstante puede no reflejarse en la concentración plasmática de potasio debido a la combinación de déficit de insulina, hiperosmolaridad y en menor medida acidosis metabólica.

FISIOPATOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS HIPOKALÉMICOS CON PÉRDIDA RENAL DE POTASIO Y ALCALOSIS METABÓLICA

Diuréticos. La terapia con diuréticos, que actúan en rama gruesa de asa de Henle (TAL) furosemida, ácido etacrínico bumetanida y los que actúan en túbulo distal inicial (tiazidas, clortalidona) constituye la causa más común de depleción de potasio. Los mecanismos por los cuales los diuréticos participan en la reducción plasmática y el contenido corporal total de potasio son:

a. Incremento de la carga de sodio al nefrón distal, estimulando la secreción de potasio por despolarización de membrana apical del CCD que permite un gradiente electroquímico favorable (negativo) para la secreción de K^+.
b. Incremento en el recambio de Na^+ K^+ - ATPasa inducido por entrada de sodio desde membrana apical.
c. Incremento de fluido en nefrón distal que estimula la secreción de potasio.
d. La depleción volumétrica conduce a mayor reabsorción proximal de cloro, que disminuye la disponibilidad de cloro en túbulos distales reduciendo la actividad del intercambiador Cl^-/CO_3H^-, y por lo tanto limitando la excreción urinaria de bicarbonato y persistencia de alcalosis metabólica. Asimismo, la contracción volumétrica inducida por diuréticos se asocia a cuadro de hiperaldosteronismo secundario que produce secreción de potasio en CCD.
e. La alcalosis metabólica inducida por diuréticos incrementa la secreción de potasio mediante la inserción de canales adicionales de potasio en membrana apical de CCD.

La persistente depleción de potasio por diuréticos es también causada por la depleción de cloro que acompaña al uso prolongado de diuréticos.

En los últimos años toman papel protagónico dos enfermedades que se caracterizan por presentar niveles de potasio extremadamente bajos, acompañados por otras alteraciones que las hacen muy características. Ellos son el síndrome de Bartter y el síndrome de Gitelman.

www.edilibros.com

SÍNDROME DE BARTTER

Enfermedad hereditaria caracterizada por alcalosis metabólica, hipokalemia, hiperaldosteronismo, hiperreninemia con tensión arterial normal, aumento de prostaglandinas e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. Se debe a un defecto en el transporte de cloro y sodio a nivel del asa ascendente de Henle que ocasiona una depleción severa del volumen intravascular (48). Clínicamente presenta retraso de crecimiento, poliuria y polidipsia.

Existe una forma más grave neonatal, con cuatro variantes, que se presenta con polihidramnios y prematurez con cuadros graves de poliuria, deshidratación, retardo de crecimiento, hipercalciuria, desarrollo precoz de nefrocalcinosis particularmente severa y otra forma de aparición en la infancia, el síndrome de Bartter clásico, en el que los primeros síntomas son poliuria, polidipsia, vómitos, anorexia, constipación y preferencia por los alimentos salados. No tienen nefrocalcinosis. La hipokalemia es el hallazgo más llamativo con valores por debajo

de 2 mEq/L, con alcalosis metabólica e hipocloremia. Presentan además aumento de renina y angiotensina sin hipertensión arterial por resistencia vascular a la acción de la angiotensina.

Herencia: Autosómica recesiva.

El defecto es una alteración en el transporte transtubular de cloro y sodio en el asa de Henle. Hay varios transportadores que se afectan según el tipo de síndrome de Bartter. Se habían identificado tres formas de Bartter antenatal a la que se agrega una cuarta variante descrita muy recientemente por Birkenhager. Para evitar confusiones debemos aclarar que las dos primeras formas de Bartter antenatal se denominaron tipo I y tipo II. Las otras dos son de reciente descripción. El Bartter clásico recibió denominación de tipo III.

En el neonatal o tipo I, se han identificado mutaciones en el gen SLC12A1 situado en el15q 15-21 que codifica el cotransportador luminal Na^+ -K^+ -$2Cl^-$ sensible a la bumetanida. En el síndrome de Bartter neonatal tipo II la mutación es en el gen KCNJ1 situado en 11q 24-25 que codifica para la síntesis del canal de K^+ llamado ROMK que, al reciclar el K^+ permite el funcionamiento del canal anterior. Hay un tercer tipo de Bartter neonatal, donde el producto del gen no se conoce, pero está localizado en 1p31 y es el que se acompaña de sordera nerviosa. Recientemente ha sido descrito un cuarto tipo de Bartter antenatal, por alteración de un gen llamado BSND que se localiza también en el cromosoma 1p, que asocia a la sordera neurosensorial, el fallo renal crónico. Fenotípicamente se expresa en el asa delgada y la gruesa ascendente de Henle y en las células oscuras del oído interno.

En el Bartter típico (tipo III) se observan mutaciones en el gen ClCNKB, localizado en 1p36, que codifica el canal renal de cloro: CLC-KB. Este canal está situado en la membrana basolateral y es el principal responsable de la salida de cloro de la célula a la sangre en la nefrona distal. Por lo tanto, un defecto en este transportador produce alteración de la reabsorción de cloro y sodio; pero mecanismos alternativos como el transporte cloro-potasio permitirían una compensación parcial, de forma tal que la pérdida de cloro y sodio sea menor que en el Bartter neonatal.

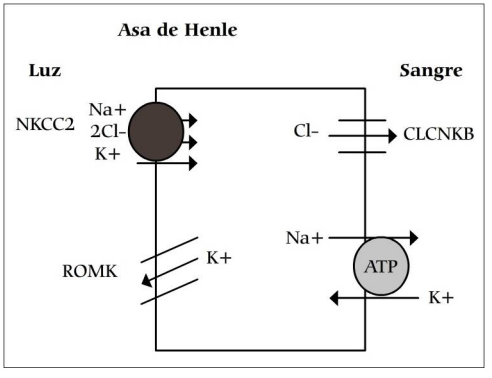


Figura 2. Síndrome de Bartter.
- El CLNa penetra a la célula desde la luz por el cotramsportador Na^+ -$2Cl^-$-K^+ (NKCC2): alterado en Bartter neonatal.
- El K^+ es reciclado por el canal de K^+ a la luz tubular (ROMK) para favorecer el funcionamiento del cotransportador anterior: alterado en Bartter neonatal. La salida de Cl^- a la sangre se produce por el canal de CL^-(CLCNKB): alterado en el Bartter clásico.

En estos pacientes, la reabsorción tubular distal de cloro es inferior al 60% (valor normal 80%),esto produce una mayor oferta de cloro, sodio y volumen a los segmentos distales causando poliuria, hipovolemia crónica y estimulación permanente del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la función compensatoria de intercambio Cl^- K^+ -Na^+ , lo que lleva a la hipokalemia.

La angiotensina y la hipokalemia crónica provocan la elevación de las prostaglandinas. La hiperprostaglandinemia provoca la estimulación del sistema renina-angiotensina aldosterona y de los sistemas adrenérgicos como mecanismo de control de la tensión arterial.

La hipercalciuria del síndrome de Bartter se explica porque el 25% del calcio se reabsorbe en la porción delgada del asa de Henle, ligada a la actividad Na^+ -K^+ -$2Cl^-$, cuya actividad está alterada. Algunos también la relacionan con incremento de la 1-25 dihidrocolecalciferol que aumentaría la reabsorción ósea y su eliminación en orina. Todas las alteraciones se asemejan a las que provoca la ingestión de furosemida.

Recientemente ha sido descrita elevación de los niveles de aldosterona en el líquido amniótico en los embarazos de madres que darán a luz niños con síndrome de Bartter representando un excelente marcador para el diagnóstico precoz (49).

En el síndrome de Bartter, así como en el de Gitelman, que describiremos más adelante, se ha demostrado un incremento en la producción de óxido nítrico y de la isoforma endotelial de óxido nítrico sintasa, lo que provoca la reducción del tono muscular. Por otra parte, estos pacientes presentan una reducción en la reactividad de la protein kinasa C (PKC).

Se ha demostrado una expresión anormal de G alpha q, lo que reduce la producción de PKC y explica la hiporreactividad vascular en los síndromes de Bartter y el Gitelman. No hay hipermagnesiuria.

Diagnóstico diferencial: Debe realizarse con el síndrome de Gitelman (tabla 4) y con la ingesta de diuréticos, laxantes, clorhidrodiarrea y vómitos repetidos.

El cloro urinario menor de 10 mEq/l permite diferenciar las causas de origen extrarrenal.

Tratamiento: Se utiliza cloruro de potasio asociado a un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, del tipo de la indometacina. En algunas ocasiones es necesario agregar espironolactona.

SÍNDROME DE GITELMAN

Descrito en 1966 por Gitelman, se presenta en niños mayores o adultos. Es la consecuencia de un defecto en el transportador de cloro y sodio, localizado en el túbulo contorneado distal tiazida sensible.

Herencia: Es una enfermedad autosómica recesiva y está causada por mutación en el gen SLC12a3 localizado en 16q13, que codifica el transportador Na^+Cl^- del túbulo distal inicial.

Presentan: hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hipocalciuria, hipermagnesiuria e hiperkaliuria, con filtrado glomerular normal y aumento de renina-angiotensina-aldosterona y de prostaglandinas con tensión arterial normal. Presenta hipertrofia del aparato yuxtaglomerular. Pueden tener episodios repetidos de tetania, lo que lo diferencia del síndrome de Bartter. No hay anormalidades en la hormona paratiroidea ni en los niveles de 1-25 OH vitamina D. Se describen casos con condrocalcinosis (50).

Debe llamarse la atención respecto a la escasa literatura referida a los trastornos cardíacos de esta enfermedad, la mitad de los pacientes tiene QT prolongado y cuadros de presíncope, vértigo ataxia y visión borrosa (51), lo que hace suponer que no es una enfermedad tan benigna como ha sido descrita en la mayoría de las publicaciones.

FIBROSIS QUÍSTICA

El regulador de la conductancia transmembrana en fibrosis quística (CFRT) es una proteína de membrana expresada en membrana apical de numerosas células epiteliales. CFRT funciona directamente como un canal de cloro cAMP dependiente, regulando también la actividad de otras proteínas de membrana, incluyendo el canal de sodio (ENaC). Ha sido demostrado recientemente el acoplamiento del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística al canal ROMK 2, ambos expresados en membrana apical de CCD para formar el canal funcional de potasio de baja conductancia ATP-sensible (52). La disrupción de CFRT resulta fenotípicamente en deficiencia de páncreas exocrino, incremento de cloro en sudor y recurrencia de infecciones pulmonares que resultan en una progresiva fibrosis pulmonar. Recientemente, ha sido demostrada la expresión de CFRT en túbulos renales proximales colectores corticales y o medulares. CFTR se expresa asimismo en la membrana apical de los quistes renales en riñón poliquístico, con probable participación en la secreción de cloro y fluido en la luz de los quistes. El tratamiento se basa en la administración de magnesio y cloruro de potasio en altas dosis. Resumiremos las principales características de cada uno de los síndromes.

Algunos pacientes con síndrome de Gitelman pueden presentar hiperprostaglandinemia.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial: Síndrome de Bartter. Síndrome de Gitelman

	Bartter neonatal	Bartter clásico	Gitelman
Alcalosis metabólica	Presente (puede ser tardía)	Presente	Presente
Hipokalemia	Si	Si	Si
Hipomagnesemia	No	Ocasional	Si
ClNa urinario	Muy elevado	Elevado	Ligeramente elevado
Hiperaldosteronismo. Hiperreninemia	Si	Si	Si
Hiperprosta. Glandinemia	Si	Si	No
Polihidramnios prematurez	Presente	Frecuente	Ausente
Polidipsia poliuria	Si	Si	No
Retardo de crecimiento	Si	Si	No
Deshidratación	Presente	Frecuente	Ausente
Tetania	Ausente	Poco frecuente	Frecuente
Nefrocalcinosis	Presente	Ausente	Ausente
Comienzo	Neonatal	Infancia	Infancia y adolescencia
Hipertrofia del aparato yuxtaglomerular	Si	Si	Ocasional

Fuente: Rodríguez Soriano J. Pediatric Nephrology 1998; 12: 315-327 (48).

HIPOKALEMIA, ALCALOSIS METABÓLICA CON VALORES ELEVADOS DE TENSIÓN ARTERIAL

Hiperaldosteronismo primario

Por adenoma o hiperplasia adrenal bilateral. Presencia de hipertensión arterial, alcalosis metabólica e hipokalemia.

Síndromes de exceso de mineralocorticoides

Los estados de exceso de mineralocorticoides están caracterizados por alcalosis hipokalémica, asociados a hipertensión arterial. En contraste con los estados de depleción de cloro, cursan con expansión de compartimiento extracelular.

Síndrome de aparente exceso de mineralocorticoide

El receptor tipo I mineralocorticoide (MR) tiene igual afinidad por ambos; aldosterona y cortisol, los niveles circulantes de cortisol son más elevados que los de aldosterona. En condiciones fisiológicas la abundancia de 11-β hydroxy esteroide deshidrogenasa (11β HSD) en riñón, metaboliza cortisol en cortisona, con muy baja afinidad de cortisona por MR. El síndrome de aparente exceso de mineralocorticoides (AME) ha sido recientemente descrito en niños. Estos pacientes presentan una mutación homozigota en el gen 11β HSD_2 que resulta en una disminución de la actividad de la isoforma 2 de 11-β HSD con defecto en el metabolismo periférico de cortisol. El defecto enzimático se refleja por el incremento urinario del índice tetrahydrocortisol a tetrahydrocortisona (THF:THE). Los niveles circulantes elevados de cortisol libre, se unen a receptores de mineralocorticoides y permiten mostrar un aparente incremento en la actividad mineralocorticoide. Los pacientes presentan incremento en la retención de sodio, pérdida renal de potasio e hipertensión arterial. Los niveles de renina y de aldosterona son bajos, mostrando adecuada respuesta terapéutica a espironolactona.

Síndrome de Liddle

Caracterizado por severa hipertensión arterial, hipokalemia secundaria a la pérdida renal de potasio, alcalosis metabólica y supresión de renina y aldosterona. El defecto genético con carácter autosómico dominante consiste en mutaciones de subunidad del canal de sodio (ENaC), con incremento en la actividad del canal (53). No ha sido demostrado hasta el momento modificaciones en el canal de potasio, el incremento en la excreción de potasio es secundario al ingreso apical de sodio y generación de gradiente transluminal negativo que permite la difusión de potasio a la luz tubular. El fe-

www.medilibros.com

notipo de estas mutaciones del ENaC está restringido al riñón. No ha sido demostrado aún síntomas clínicos relacionados a la hiperactividad de ENaC expresado en colon y en pulmón. El manejo terapéutico incluye la reducción de sodio en la dieta y la administración de bloqueantes de canal de sodio (amiloride y triamtirene).

HIPOKALEMIA, ALCALOSIS METABÓLICA Y DEPLECIÓN DE CLORO

Las causas clínicas más frecuentes de depleción de cloro incluyen la pérdida gastrointestinal de fluidos por vómitos o drenaje nasogástrico. El síndrome de depleción de cloro, acompañado de cuadro de mantenimiento de alcalosis metabólica y deficiencia de potasio, presenta concentración urinaria de cloro característicamente baja y aciduria paradojal. Los mecanismos de alcalosis metabólica incluyen la depleción volumétrica, la secreción de protones en nefrón proximal y distal, descenso en la secreción de bicarbonato en CCD por déficit de cloro e hiperaldosteronismo. En estos cuadros la hipokalemia no se corrige si el déficit de cloro no es remediado previamente. La terapia prolongada con diuréticos puede ser incluida en la causa de depleción de cloro.

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE HIPOKALEMIA

Manifestaciones neuromusculares

Músculo esquelético: Debilidad muscular. Mialgias-rabdomiólisis. Músculo liso: Constipación íleo.

Neurológicas

Hiporreflexia tendinosa. Parestesias. En el déficit de K^+, la disminución del nivel extracelular del ión produce aumento de la electronegatividad del potencial de reposo y por lo tanto hiperpolariza la célula, siendo difícil alcanzar el potencial umbral. Este hecho puede explicar la paresia muscular y el íleo presente en este cuadro.

Como consecuencia de la hipokalemia, hay menor liberación de potasio por parte del tejido muscular durante la despolarización, compromiso de la vasodilatación en arteriolas, con déficit de perfusión, conduciendo a la injuria muscular anóxica (rabdomiólisis).

Manifestaciones cardíacas

Como consecuencia de la hipokalemia se producen trastornos en la conducción y el ritmo cardíaco. Se reflejan electrocardiográficamente como disminución del voltaje de la onda T, depresión del segmento ST y aparición de onda U prominente cuando el potasio plasmático es menor a 3mEq/L.

En el tejido cardíaco, la hipokalemia acelera la velocidad de conducción y la pendiente de despolarización de las células marcapasos, provocando arritmias. En los pacientes tratados con digitálicos que desarrollan hipokalemia, a causa de mayor automatismo las arritmias son frecuentes. La asociación de infarto de miocardio más hipokalemia conduce a mayor riesgo de desarrollo de taquicardia y fibrilación ventricular.

Manifestaciones renales

www.medilibros.com

La hipokalemia prolongada causa defecto en la capacidad de concentración urinaria y poliuria, resistente a vasopresina considerándose una forma adquirida de diabetes insípida nefrogénica. En condiciones fisiológicas, vasopresina se une al receptor V2 en membrana basolateral de túbulos colectores, acoplada a una proteína G, conduciendo a la generación de un segundo mensajero, cAMP. El efecto hidrosmótico de vasopresina se cumple mediante la inserción de canales de agua (AQP-2) en membrana apical mediado por cAMP que induce la fosforilación de proteína de canal de agua. Debido a que cAMP está involucrada en regulación transcripcional de APQ-2, es posible que la regulación en menos de AQP-2 sea una consecuencia de este proceso y no la causa primaria de la resistencia a vasopresina. Los mecanismos involucrados en hipokalemia incluyen una reducción de la producción de cAMP en respuesta a vasopresina, por inhibición de adenylato-ciclasa o por incremento en la producción de prostaglandinas en receptor V2 para vasopresina.

En hipokalemia se produce asimismo incremento de flujo urinario que induce un gradiente osmolar descendido en intersticio medular con influencia en el descenso de la capacidad de concentración urinaria.

El déficit de potasio estimula el centro de la sed por mayor síntesis de angiotensina II. Modificaciones estructurales han sido descritas en hipokalemia, demostrándose una lesión vacuolar reversible en células tubulares proximales, no correlacionada con el deterioro funcional renal por hipokalemia.

HIPOKALEMIA Y ALCALOSIS METABÓLICA

El déficit de potasio aumenta la captación celular de hidrogeniones, conduciendo a acidosis intracelular y generación de amonio en células de túbulo contorneado proximal (PCT). En túbulos distales, a nivel celular, el incremento de acidificación celular inducida por hipokalemia, unida a la hiperpolarización de la membrana basolateral puede activar la secreción luminal de H^+ y la salida basolateral de bicarbonato, contribuyendo al incremento en el transporte transepitelial de bicarbonato. Por hipokalemia, a nivel molecular, en vesículas aisladas de membrana de células de túbulos proximales, ha sido demostrado estimulación de Na^+/H^+ apical y del cotransportador basolateral Na^+-$CO3H^-$. En túbulos distales, el déficit de K^+ incrementa la expresión de mRNA de la isoforma H^+-K^+-ATPasa.

Hipokalemia: Hormonas sexuales gonadotrofinas hipofisiarias

Las alteraciones en el gradiente de concentración transcelular de potasio afecta la regulación de la secreción periovulatoria de gonadotrofinas y progesterona, probablemente por alterar la liberación de GnRH del hipotálamo. La adición de FSH en estos casos juega un rol como hormona luteotrófica normalizando las alteraciones antes mencionadas.

Hipokalemia y reabsorción ósea

La hipokalemia estimula el eflujo del calcio, en parte debido a un aumento en la reabsorción osteoclástica y disminución de la formación osteoblástica, mediado por la disminución del pH intracelular.

TRATAMIENTO

El potasio sérico no es un exacto indicador del déficit corporal de potasio, no obstante excluyendo el desplazamiento transcelular del ión, en pacientes adultos el potasio sérico disminuye 0,3mmol/l por cada 100mmol de depleción de potasio corporal. Cuatro factores deben ser considerados en la corrección de la hipokalemia:

a. El estado ácido base: La simultánea corrección de acidosis metabólica desciende aún más el valor de potasio sérico.
b. La administración de glucosa disminuye los niveles de potasio. La corrección de potasio debe ser realizada en solución fisiológica.
c. La administración endovenosa de potasio puede inducir hiperkalemia en pacientes con defectuosa función renal, o en aquellos con depleción prolongada de potasio, debido que en este último caso hay supresión de la secreción de aldosterona. El volumen urinario debe ser adecuado, previo a la administración EV de potasio.
d. La coexistencia con hipomagnesemia puede impedir la adecuada corrección de potasio.

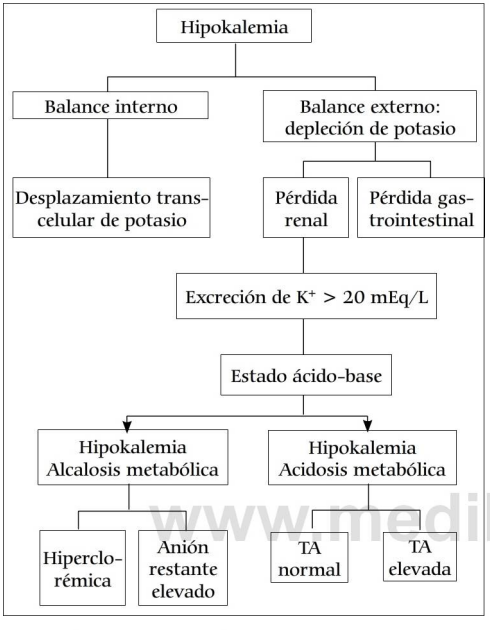
LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO DEPENDE DE LA MAGNITUD DEL DÉFICIT

El reemplazo endovenoso se reserva para aquellos pacientes con patología neuromuscular o cardíaca. El potasio parenteral se infunde en solución fisiológica, no superando los 40mEq/l, a razón de 0,5 a 1 mEq/kilo/hora. Cuando el enfoque debe ser más agresivo se indican 2mEq/kg/hora, bajo control electrocardiográfico seriado y monitoreo frecuente del potasio plasmático. Se debe evitar la hiperventilación, el uso simultáneo de $_2$ agonistas, bicarbonato o insulina.

HIPERKALEMIA

Se considera hiperkalemia a la concentración sérica de potasio mayor a 6 mEq/l en recién nacido y a 5,5mEq/l en el niño mayor y en el adul-

to. Se han publicado recientemente excelentes revisiones en un tema tan frecuente y de gran importancia en el manejo de niños con alteraciones del medio interno. La tabla 5 muestra las principales causas de hiperkalemia (54).



La seudohiperkalemia es la elevación in vitro de potasio sérico, sin los signos clínicos correspondientes. La concentración sérica es de 0,5mEq/l más alta que la plasmática dada la liberación de ión potasio desde las plaquetas y leucocitos durante la coagulación. La hemólisis in vitro que incrementa el potasio, se demuestra por la simultánea aparición de hemoglobina en plasma o suero.

El incremento de la permeabilidad de la membrana eritrocitaria, la leucocitosis > 100.000 mm3 y trombocitosis > 500.000 mm^3, presentes en enfermedades hematológicas, elevan los valores de potasio sérico.

La utilización de torniquete para la realización de punción venosa, y o la contracción de los músculos del antebrazo produce potasio desde el músculo. La punción del talón a fin de extracción de sangre capilar en el lactante puede provocar hemólisis. La exposición prolongada de la muestra de sangre al frío inhibe la Na^+-K^+-ATPasa y facilita la salida de potasio de la célula.

Tabla 5. Hiperkalemia. Etiología

I. Falsa hiperkalemia
A. Hemólisis de los eritrocitos por a. Compresión exagerada al tomar la muestra b. Retardo en la separación de los eritrocitos y el suero c. Aguja de diámetro pequeño d. Contracción muscular exagerada del antebrazo B. Trombocitosis leucocitosis
II. Disminución de la excreción de potasio
Insuficiencia renal aguda Insuficiencia renal crónica Acidosis tubular renal tipo IV Diuréticos que retienen potasio: Espironolactona y Triamtirene (asociado a disminución del filtrado glomerular) Insuficiencia suprarrenal
III. Ingestión o administración excesiva de potasio
(Acompañada con disminución de la velocidad de filtración glomerular) Suplementos de potasio Sustitutos de la sal conteniendo potasio en las dietas con bajo sodio Dieta rica en potasio Administración excesiva de potasio intravenoso Transfusión con sangre conservada por tiempo prolongado Tratamiento con penicilina G 1,7 mEq de K^+ por 1.000.000 U
IV. Desplazamiento de potasio del compartimiento intracelular al extracelular
A. Lesión tisular, lesiones por aplastamiento, quemaduras Síndrome de lisis tumoral Reabsorción de hematomas Coagulación intravascular Crisis drepanocítica B. Anemia hemolítica Transfusión de sangre incompatible C. Acidosis metabólica

DESPLAZAMIENTO TRANSCELULAR DE POTASIO

La hiperkalemia puede ser producida por el traslado de potasio desde el compartimiento intracelular al extracelular. Las causas involucradas son las siguientes:

Acidemia: Cuando hay acidemia hay desplazamiento de potasio intracelular al compartimiento extracelular, inducido por el ingreso de hidrogeniones a la célula, a fin de que sean amortiguados. No obstante la variación de potasio plasmático en la acidosis es compleja e influida por otros factores. La acidosis metabólica induce mayor cambio en la concentración de potasio que la acidosis respiratoria.

www.medilibros.com

Dentro de las acidosis metabólicas, las producidas por ácidos inorgánicos son las que pueden elevar la concentración de potasio plasmático (0,7mEq/l) de aumento de potasio por 0,1 unidad de descenso de pH. Acidosis respiratoria produce un incremento de 0,1mEq/l de potasio por 0,1 unidad de descenso de pH.

Insulina: En condiciones fisiológicas la insulina estimula la bomba Na^+ K^+ -ATPasa. En condiciones de déficit de insulina como cetoacidosis diabética hay aumento en la concentración plasmática de potasio. Otros desórdenes pueden contribuir a la hiperkalemia tales como el hipoaldosteronismo hiporeninémico, acidosis metabólica y en algunos pacientes diabéticos el fallo renal. El coma hiperosmolar conduce al traslado de potasio desde el compartimiento intracelular al extracelular por la hiperosmolaridad.

Bloqueantes adrenérgicos: Interfieren con el ingreso de potasio a la célula, sólo producen un modesto incremento de potasio que oscila desde 0,1 a 0,2 mEq/L. No obstante aumento marcado de potasio, ha sido observado en pacientes sometidos a ejercicios vigorosos o en pacientes en diálisis crónica (incremento prediálisis promedio 1mEq/L). Debido al riesgo potencial de inducir hiperkalemia, es prudente la utilización de antagonistas $_1$ selectivos.

Infusión de manitol o solución salina hiperosmolar: Incrementa el K^+ plasmático por aporte celular de potasio. El proceso podría atribuirse a una mayor permeabilidad de la membrana celular al potasio.

Drogas que afectan la distribución de potasio: Relajantes musculares como succinilcolina producen disminución del potencial de reposo de las membranas celulares del músculo esquelético, hay despolarización celular con movilización de potasio muscular. El riesgo de hiperkalemia está acentuada en pacientes con quemaduras, traumatismos severos graves y enfermedades neuromusculares. El riesgo de hiperkalemia puede ser reducido mediante el tratamiento con barbitúricos que bloquean los canales de potasio o con el uso de relajantes no despolarizantes como el pancuronium.

Intoxicación digitálica: Incrementan el índice de K^+ extracelular respecto al intracelular por inhibición de la bomba Na^+ K^+ATPasa, sólo ocurren con ingestas masivas de digital.

Hidrocloruro de arginina: Utilizado en la estimulación diagnóstica de la secreción de hormona de crecimiento, puede inducir hiperkalemia por ingreso del aminoácido catiónico a la célula y salida de potasio.

Ejercicio: Se requiere de un ejercicio extenuante para que aumente el potasio en compartimiento extracelular.

Parálisis periódica hiperkalémica: Enfermedad inusual, autosómica dominante, caracterizada por episodios de hiperkalemia y parálisis fláccida. Aparece en etapas tempranas de la vida, las crisis ocurren luego de una actividad física, administración de potasio, administración de corticoides o exposición al frío.

HIPERKALEMIA SECUNDARIA A LA RETENCIÓN DE POTASIO

El desplazamiento transcelular de potasio desde el interior de las células al líquido extracelular es una causa frecuente de hiperkalemia aguda, debido a que los mecanismos renales y extrarrenales son incapaces de adaptarse a una elevación rápida de K^+ y eliminarlo. No obstante, la persistencia en el tiempo del trastorno debe atribuirse a alteración en los mecanismos de excreción corporal de potasio.

Excreción extrarrenal de potasio: En pacientes en fallo renal crónico terminal, la excreción colónica de potasio representa el 50% de la excreción diaria de potasio.

Disminución en la excreción renal de potasio

Para su evaluación es necesario la clasificación en:
A. Desórdenes intrínsecos de riñón
B. Desórdenes extrínsecos de riñón.

A. DESÓRDENES INTRÍNSECOS DE RIÑÓN

Hiperkalemia por:
a. Fallo renal agudo oligúrico
b. Fallo renal agudo no oligúrico
c. Fallo renal crónico.

La hiperpotasemia es debida a disminución severa y o rápida del filtrado glomerular y de

la excreción renal de potasio. Contribuye a la hiperkalemia, el incremento de catabolismo tisular que libera potasio celular al compartimiento extracelular y el cuadro de acidosis metabólica.

En el fallo renal crónico los valores de potasio plasmático se mantienen en límites normales por mecanismos de adaptación renales y extrarrenales que incluyen incremento en la secreción distal de potasio en nefronas residuales, aumento en la secreción de células de mucosa colónica e ingreso incrementado de potasio a la célula por acción de los niveles circulantes de catecolaminas e insulina. Estas adaptaciones son asimismo la consecuencia de aumento de aldosterona que incrementa la actividad de Na^+K^+ATPasa, efectiva previo al fallo renal terminal. En este estadio de la caída de filtrado glomerular, la inhibición en la actividad de Na^+–K^+–ATPasa podría involucrar a la acidosis metabólica y o la presencia de factores natriuréticos simil-Ouabaína que intervendrían, por consiguiente, en la regulación celular de potasio. El equilibrio de potasio es mantenido en condiciones normales hasta filtrado glomerular de 10 ml/min. Estos procesos adaptativos son suficientes para mantener una adecuada concentración de potasio sérico hasta filtrados glomerulares de 10ml/min, no obstante, frente a una carga importante de potasio en la dieta, se produce hiperkalemia frente a hiperkalemia con fallo renal agudo no oligúrico o fallo renal crónico con IFG > 15ml/min, es necesario determinar si las condiciones de flujo urinario y excreción de sodio limitan la excreción de potasio.

Con un flujo urinario adecuado (2ml/k/hora) y adecuada disponibilidad de sodio (>30mEq/L) se debe evaluar la capacidad de excretar potasio mediante la excreción fraccional de potasio: E_FK^+: (U:P potasio)/ (U:P creatinina). Para cada valor de IFG es esperable una E_FK^+, a menor filtrado glomerular mayor E_FK^+. La E_FK^+ puede ser la adecuada, no obstante haber hiperkalemia, en esa circunstancia es necesario responder el aumento de potasio a un trastorno de la redistribución y o aporte de carga elevado.

El incremento en la concentración sérica de potasio en presencia de moderado descenso de IFG y E_FK^+ baja, puede responder a mecanismo de hipoaldosteronismo hiporeninémico.

En fallo renal crónico moderado la presencia de potasio elevado puede asociarse al síndrome de hipoaldosteronismo hiporeninémico, caracterizado por baja secreción de aldosterona y renina sin asociación a una deficiente síntesis de cortisol adrenal. El hipoaldosteronismo resulta de una insuficiente estimulación de la glándula adrenal por el sistema renina angiotensina.

ALTERACIÓN DE LA SECRECIÓN TUBULAR DE POTASIO CON PRODUCCIÓN NORMAL DE MINERALOCORTICOIDES

Las tubulopatías renales hiperkalémicas incluyen defectos adquiridos, congénitos o inducidos por drogas.

Desórdenes adquiridos

Incluye al cuadro de acidosis tubular renal que compromete a lactantes con hiperkalemia, descenso de la amoniogénesis, acidosis metabólica hiperclorémica con valores normales de aldosterona y renina, no responden al tratamiento con mineralocorticoides. Ha sido demostrado que en contraste con los pacientes que presentan cuadro de hipoaldosteronismo hiporeninémico, estos pacientes son incapaces de descender el pH urinario. Los pacientes exhiben un defecto en la generación de gradiente transluminal negativo en túbulos colectores corticales por defecto en el transporte de sodio. Esta tubulopatía renal (tipo IV) está presente en la uropatía obstructiva bilateral.

Síndrome de hipoaldosteronismo hiporeninémico. Caracterizado por inapropiada secreción de renina y de aldosterona sin asociación a disminución en la síntesis de cortisol adrenal. Cursa con hiperkalemia y acidosis metabólica. Se observa en pacientes con compromiso túbulo-intersticial y en nefropatía diabética. En niños ha sido descrito en lupus eritematoso sistémico, y en fase inicial de glomerulonefritis difusa aguda.

Desórdenes congénitos

Incluye

a. **Pseudohipoaldosteronismo clásico Tipo I (PHAI).** Desorden hereditario que se presenta en período neonatal con déficit pondoestatural, anorexia e intensa letargia. Los lactantes presentan hiperkalemia, hiponatremia por pérdida de sal, acidosis metabólica en presencia de marcada elevación de los niveles de renina y aldosterona en plasma. PHAI es un síndrome heterogéneo que incluye dos entidades clínica y genéticamente diferentes: Forma autosómica dominante que es causada por mutaciones en el receptor de mineralocorticoides (MR). Puede coexistir con polimorfismo o mutaciones en ENaC en riñón que agravan el cuadro clínico. Los pacientes presentan pérdida de sodio, acidosis e hiperkalemia pero sin compromiso de ENaC en otros órganos. Las características clínicas son variables, desde formas severas neonatales a ausencia de síntomas. No obstante la persistencia del defecto ha sido descrita recuperación aproximadamente a los 2 años de edad por maduración en el transporte proximal de sodio, mejor respuesta renal tubular a mineralocorticoides y apetito por la sal. El manejo terapéutico incluye el aporte de sodio y el tratamiento de la severa hiperkalemia.
b. **Forma autosómica recesiva causada por los tres genes que codifican las subunidades de ENaC.** En esta variante, hay un severo defecto en el transporte de sodio en todos los tejidos que expresan el ENaC (riñón, glándulas sudoríparas, pulmón, colon). Presentan valores normales de aldosterona plasmática. Las manifestaciones clínicas consisten en episodios de severa pérdida de sodio durante el período neonatal, la muerte ocurre durante este período.
c. **Pseudohipoaldosteronismo Tipo II.** Es un síndrome autosómico dominante, también denominado síndrome de Gordon presente en adolescentes y adultos. Los pacientes presentan hipertensión arterial, hiperkalemia, acidosis metabólica hiperclorémica, sin pérdida de sodio, bajos niveles de renina y aldosterona. El nombre de shunt-cloro ha sido propuesto, dada la hipótesis de que la anormalidad primaria es una hiperreabsorción de sodio en rama gruesa de asa de Henle (TAL) o en túbulo distal inicial (IDT) que conduce a defecto en la secreción de H^+ y K^+ en túbulo colector cortical (CCD). El defecto genético permanece desconocido. Una hipótesis al respecto sería que este síndrome resulta de mutaciones en las proteínas que gobiernan el pasaje de ClNa en las uniones estrechas paracelulares de TAL. Estas tubulopatías renales hiperkalémicas que incluyen defectos congénitos y adquiridos en la secreción de potasio, presentan en pacientes gradiente transtubular de potasio descendido GTTK), en pacientes pediátricos por debajo de 6 sin respuesta terapeútica a 9-α flurohidrocortisona.

DESÓRDENES INDUCIDOS POR DROGAS

Diuréticos ahorradores de potasio

Espironolactona: antagonista competitivo del receptor de aldosterona.

Amiloride: bloqueo de canal de sodio con reducción del gradiente transtubular, impidiendo la secreción de hidrogeniones y de potasio. Estos diuréticos están contraindicados en pacientes con filtrado glomerular inferior a 30ml/min.

Hiperkalemia en recién nacidos: Es una complicación reconocida en infantes de pretérmino con peso menor a 1000g. Patogénesis de la hiperkalemia.

B. DESÓRDENES EXTRÍNSECOS DE RIÑÓN

Deficiencia de aldosterona

Insuficiencia adrenal primaria. Enfermedad de Addison. Forma adquirida de insuficiencia adrenal con defecto en la producción de de glucocorticoides y mineralocorticoides. La hiperkalemia está presente en el 40% a 65% en el momento de diagnóstico, es consecuencia de la pérdida renal de sodio. La hiperkalemia es un serio problema intensificado durante las crisis adrenales agudas, la severa hipotensión arterial o shock descienden el filtrado glomerular y el aporte de fluido a segmentos tubulares distales.

Síndrome adrenogenital congénito. Dos formas están asociadas a deficiencia de mineralocorticoides:

Déficit de 21-hidroxilasa: Déficit de cortisol y aumento de producción de andrógenos adrenales, produciendo seudohermafroditismo, en niñas y virilización precoz en varones, un tercio de los cursan con déficit de mineralocorticoides con pérdida de sodio e hiperkalemia.

El defecto mineralocorticoide puede resultar de una anormalidad en la biosíntesis de aldosterona o por el efecto inducido por altos niveles de progesterona y 17-OH derivados sobre la aldosterona.

Déficit de 3-β-OH dehidrogenasa. Resulta en la deficiencia de cortisol, testosterona y aldosterona. Los pacientes genéticamente varones exhiben genitales ambiguos, mientras que las niñas exhiben virilización marcada. La pérdida de sodio e hiperkalemia están presentes. La muerte ocurre durante la infancia.

Deficiencia hereditaria aislada de aldosterona. Es un desorden autosómico recesivo, que resulta de la deficiencia de las enzimas corticosterona metiloxidasa I y II que en condiciones fisiológicas son requeridas para la biosíntesis final de aldosterona. Los pacientes se presentan en la infancia con pérdida de sodio, hiperkalemia y acidosis metabólica.

Los cuadros clínicos de deficiencia de aldosterona cursan con descenso en gradiente transtubular de potasio (GTTK), pero adecuada respuesta a 9-α flurohidrocortisona.

CUADRO CLÍNICO

Corazón. El exceso de potasio en compartimiento extracelular hace que el corazón se dilate y quede fláccido y que disminuya la frecuencia cardíaca. Las grandes cantidades de potasio pueden bloquear la conducción del estímulo cardíaco desde las aurículas a los ventrículos. La severidad de las anormalidades del ECG en general es paralela a la elevación de potasio sérico. Onda T en pico es la primera manifestación detectada en ECG, en cuadro de hiperkalemia. Con hiperkalemia más severa aparece en ECG; onda P aplanada, prolongación de PR y ensanchamiento de complejo QRS con desarrollo de onda S. Progreso de hiperkalemia conduce a fibrilación ventricular y para cardíaco. Las manifestaciones electrocardiográficas están expuestas en el gráfico siguiente:

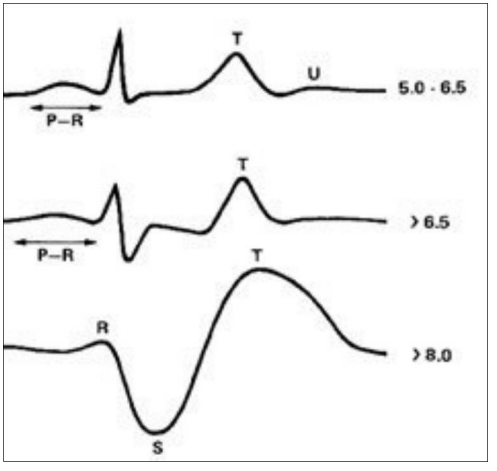


Figura 3. Hiperkalemia. Manifestaciones electrocardiográficas.

Efectos *neuromusculares*

A pesar de que la severa cardiotoxicidad precede a otros signos, es probable que los pacientes presenten paresia de los músculos esqueléticos, parestesias y parálisis fláccida ascendente. El aumento de potasio extracelular aproxima el potencial de reposo al potencial umbral, toma la célula hiperexcitable es decir, la despolariza (ingreso rápido de iones sodio a la célula y salida de iones potasio) Si bien al comienzo la célula es hiperexcitable una marcada despolarización trae aparejado la inexcitabilidad celular.

Electrolitos y fluidos

Hiperkalemia disminuye la síntesis de amonio en células de túbulo proximal. Este efecto conduce al desarrollo de acidosis metabólica. Hiperkalemia produce natriuresis, ha sido involucrada la rama gruesa de asa de Henle (TAL).

Manifestaciones hemodinámicas

En estudios controlados en pacientes portadores de hipertensión arterial esencial ha sido

www.medilibros.com

demostrado el descenso de tensión arterial por dietas ricas en potasio. Los mecanismos incluyen el efecto natriurético, supresión de renina, alteración en la sensibilidad a barorreceptores y efecto vasodilatador en vasos de resistencia.

TRATAMIENTO DE LA HIPERKALEMIA

La terapéutica de la hiperkalemia depende de la severidad, la aparición de signos y síntomas, cambios electrocardiográficos secundarios al aumento de la concentración plasmática.

Es necesario, previo al tratamiento, suprimir todo aporte de potasio y suspender los fármacos que producen hiperkalemia (figura 4).

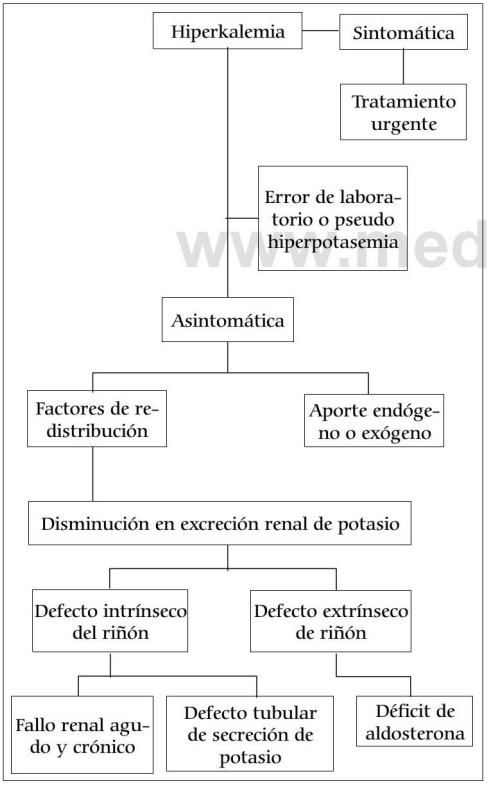


Figura 4. Enfoque de hiperkalemia.

Tratamiento de la hiperkalemia sintomática

Referida a potasio entre 6,5 mEq/l a 8mEq/l con aparición de ondas T y depresión del segmento ST. Severa hiperkalemia se considera aquella superior a 8mEq/l con ensanchamiento de QRS, y posterior modificación del ritmo ventricular. Moderada o severa hiperkalemia requiere inmediatas medidas terapéuticas.

Medidas que estabilizan la membrana celular

El incremento de calcio ionizado torna menos negativo el potencial de umbral, en que se produce la excitación y por lo tanto atenúa el bloqueo sobre la despolarización. Administrar gluconato de calcio al 10% en dosis de 0,5 a 1 ml/kg EV lento en 15 minutos con monitoreo electrocardiográfico permanente. El comienzo de la acción es prácticamente inmediato de 1 a 3 minutos y su duración es de aproximadamente 30 a 60 minutos. El gluconato de calcio puede incrementar la toxicidad del digital.

Transferencia de potasio a las células

Urgente tratamiento de la hiperkalemia es frecuentemente necesario en pacientes pediátricos en fallo renal agudo. Una terapia efectiva, aun con experiencia limitada incluye la administración de agonistas B2. Salbutamol EV 4μ/kg o en nebulizaciones por 10 minutos, 2,5mg con peso < 25kg o 5mg con peso > 25kg ambas con igual efectividad, inician acción a los 30 minutos por 4 a 6 horas.

Administración de insulina más glucosa. La solución debe contener glucosa 0,5g/kg/ por hora con 2,2 a 3g de glucosa por unidad de insulina. La acción se inicia a los 30 minutos y se prolonga por 4 a 6 horas. La administración EV de bicarbonato de sodio, 1 a 2 mEq/kg acelera la incorporación de potasio a la célula, inicia acción entre 1 a 3 minutos, por el término de 2 horas. Es un tratamiento adecuado en aquellos pacientes con intensa acidosis metabólica. Contraindicado en pacientes anúricos sin terapéutica dialítica.

Para la extracción del potasio del organismo es necesario de la presencia de diuréticos de

www.medilibros.com

asa, furosemida, sólo limitado a aquellos pacientes con adecuada función renal o de resinas de intercambio catiónico para facilitar la eliminación gastrointestinal. De éstas, la de uso habitual es el sulfonato de sodio con poliestireno suministradas por vía oral o enemas. En la luz intestinal liga 1mEq/L de potasio a cambio de 1mEq de sodio, el empleo de 1g/kg de resina reduce el potasio en 1mEq/l. La dosis en pediatría es de 1g/kg en 3 a 4 ml de agua por gramo, con sorbitol al 70% o glucosada al 10% en enema a retener por 15 a 30 minutos. El potasio desciende en las 4 a 6 horas siguientes, y la resina puede prescribirse 4 a 6 veces por día. En pacientes pediátricos con fallo renal agudo anúrico, expansión del compartimiento extracelular e intensa acidosis es necesario frente a cuadro de hiperkalemia el inicio de diálisis. La hemodiálisis puede realizar la remoción de hasta 50mEq de potasio por hora. La diálisis peritoneal puede remover 10 a 15 mEq/hora, habitualmente la hiperkalemia se normaliza luego de 6 a 10 horas de diálisis peritoneal.

Medidas preventivas en hiperkalemia asintomática, crónica o recurrente están referidas en especial a pacientes en fallo renal crónico. No deben administrarse betabloqueantes ni inhibidores de enzima de conversión. Debe evitarse la depleción volumétrica, el desarrollo de hiperkalemia suele anticiparse cuando los pacientes presentan vómitos o ayuno prolongado. Debe mejorarse el flujo urinario y la disponibilidad de sodio tubular. El aporte de potasio en la dieta debe ser restringido.

REFERENCIAS

1. Stanton BA, Giebisch G. Renal potassium transport. En: Hanbook of Physiology: Renal Physiology, Bethesda, MD: Am Physiol Soc 1992; Sec 8, Vol 1, Chapt 19: 813-874.
2. Giebisch G. Renal potassium transport: mechanisms and regulation. Am J Physiol Renal Physiol 1998; 43: F817-833.
3. Berliner RW. Renal mechanisms for potassium excretion. Harvey Lect 1961; 55: 141-171.
4. Berliner RW, Kennedy TJ Jr, Hilton JG. Renal mechanisms for excretion of potassium. Am J Physiol 1950; 162: 348-367.
5. Morgan T, Tadokoro M, Martin D, Berliner RW. Effect of furosemide on Na^+ and K^+ -transport studied by microperfusion of the rat nephron. Am J Physiol 1970; 218: 292-297.
6. Burg MB. Introduction, background and development of microperfusion technique. Kidney Int 1982; 22: 417-424.
7. Giebisch G. Renal potassium transport .In: Membrane Transport in Biology, edited by G Giebisch, D Tsteson and HH Ussing. Heidelberg, Germany: Spring Verlag 1979: 215-298.
8. Giebisch G, Wang W. Potassium transport: from clearance to channels and pumps. Kidney Int 1996; 49: 1624-1631.
9. Schlöndorff D, Bonverte JV (Editors). Molecular Nephrology, New York: Dekker, 1995.
10. Frömter E, Gessner K. Free Flow potential profile along rat kidney proximal tubule. Pflügers Arch 1974; 351: 69-83.
11. Greger R. Ion transport mechanisms in thick ascending limb of Henle's loop of mammalian nephron. Physiol Rev 1985; 65: 760-797.
12. Morgan T, Tadokoro M, Martin D, Berliner RW. Effect of furosemide on Na^+ and K^+ transport studied by microperfusion of the rat nephron. Am. J. Physiol 1970; 218: 292-297.
13. Giebisch GH. Cell models of potassium transport in the renal tubule. In: Current topics in Membranes and Transport, edited by G Giebisch, Orlando Fl: Academic Press 1987; 28: 133-183.
14. Ellison D H, Velásquez H, Wright FS. Stimulation of distal potassium secretion by low lumen chloride in the presence of barium. Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol 1985; 17: F638-F649.
15. Madsen KM, Tisher CC. Structural-functional relationships along the distal nephron. Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol 1986; 19: F1-F15.
16. Stanton BA. Renal potassium transport: Morphological and functional adaptations. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 1989; 26: R989-R997.
17. Stanton BA, Biemesderfer D, Wade JB, Giebisch G. Structural and functional study of the rat distal nephron: effects of potassium adaptation and depletion. Kidney Int 1981; 19: 36-48.
18. Du Bose TD jr., Codina J, Burges A, Pressley TA. Regulation of H^+ K^+ ATPase expression in kidney. Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol 1995; 38: F500-F507.
19. Giebisch G. Renal potassium channels: an overview. Kidney Int 1995; 48: 1004-1009.
20. Stanton BA, Giebisch G. Renal potassium transport. In Handbook of Physiology: Renal Physiology, Bethesda, MD: Am J Physiol Soc 1992; Sec 8, Vol 1, Chapt 19: 813-874.
21. Sackin H. Mechanosensitive channels. Annu Rev Physiol 1995; 57: 333-353.
22. Greger R, Schlatter E. Presence of luminal K^+, a prerequisite for active NaCl transport in the cortical thick ascending limb of Henle's loop of rabbit kidney. Pflügers Arch 1982; 392: 92-94.
23. Civan MM. Intracellular potassium in toad urinary bladder: the recycling hypothesis. In: Epithelial Ion and Water Transport, edited by A.D.C. Macknight and J.P. Leader. New York: Raven, 1981; 107.
24. Cassola AC, Giebisch G, Wang W. Vasopressin increases the density of apical low-conductance K channel in rat CCD. Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol 1993; 33: F502-F509.
25. Wang W, Schwab A, Giebisch G. The regulation of the small conductance K^+ channel in the apical membrane of rat cortical collecting tubule. Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol 1990; 28: F494-F502.
26. Choe H, Zhou H, Palmer LG, Sackin H. A conserved cytoplasmic region of ROMK modulates pH sensitivity, conductance and gating. Am J Physiol 273 Renal Physiol 1997; 42: F516-F529.
27. Wang W, Geibel J, Giebisch G. Mechanisms of apical K^+

www.medilibros.com

channel modulation in principal renal tubule cells: effect of inhibition of basolateral Na^+- K^+ -ATPase. J Gen Physiol 1993; 101: 673-694.
28. Ho KH, Nichols C, Lederer W, Lytton J, Vassilev M, Kanazirska MV, Hebert SC. Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel. Nature 1993; 362: 31-37.
29. Xu JZ, Hall AE, Peterson LN, Bienkowski MJ, Eessalu TE, Hebert SC: Localization of the ROMK protein on apical membranes of rat kidney nephron segments. Am J Physiol Renal Physiol 1997; 42: F739-F748.
30. Wang W, Sackin H, Giebisch G. Renal potassium channels and their regulation. Annu Rev Physiol 1992; 54: 81-96.
31. Greger R, Gögelein H. Role of K conductive pathways in the nephron. Kidney Int 1987; 31: 1055-1064.
32. Clausen T. Long and short-term regulation of the Na^+ K^+ pump in skeletal muscle. News Physiol Sci 1996; 11: 24-30.
33. Rosa RM, Williams ME, Epstein FH. Extrarenal potassium metabolism. In: The Kidney: Physiology and Pathophysiology, edited by DW Seldin and GH Giebisch. New York: Raven 1985; 2165.
34. Verrey F, Pearce D, Pfeiffer R, Spindler B, Mastroberardino L, Summa V, Zecevic M. Pleitropic action of aldosterone in epithelia mediated by transcription and post-transcription mechanisms. Kidney Int 2000; 57: 1277-1282.
35. Garty H. Regulation of the epithelial Na^+ channel by aldosterone. Open questions and emerging answers. Kidney Int 2000; 57: 1270-1276.
36. Palmer L. Potassium secretion and the regulation of distal nephron K^+ channels. Am.J.Physiol.(Renal Physiol 46) : F821-F825, 1999.
37. Adam WR, Adams BA, Ellis AG: In vivo estimation of charge in distal tubule flow and their role in dexamethasone-induced kaliuresis in control and potassium –adapted rats. Clin Exp Pharmacol Physiol 1987; 14: 47-57.
38. Ecelberg CA, Kim GH, Terris J, Masilamani S, Mitchell C, Reyes I, Verbalis JG, Knepper MA. Vasopressin- mediated regulation of epithelial sodium channel abundance in rat kidney Am J Physiol 2000; 279(1): F46-F53.
39. Silva P, Spokes: Sympathic system in potassium homeostasis. Am J Physiol 1981; 241: F151-F155.
40. De_Fronzo RA, Bia M, Birkhead G. Epinephrine and potassium homeostasis. Kidney Int 1980; 20: 83-91.
41. Moore RD. Stimulation of Na+-H exchange by insulin. Biophys J 1981; 33: 203-210.
42. Stanton BA, Giebisch G. Effects of pH on potassium transport by renal distal tubule. Am J Physiol 1982; 242: F544-51.
43. Rodriguez Soriano J Ubetagoyen M Vallo A. Transtubular concentration gradient a useful test to estimate renal aldosterone bioactivity in infants and children Pediatr Nephrol 1990; 4(2): 105-110.
44. Gordillo Paniagua G. Potasio en electrolitos, en Pediatría, 4ta edición, Capítulo 5, 99-124. Editorial Panamericana México, 1988.
45. Rodríguez Soriano J, Boischis H, Stark H, Edelman CM Jr. Proximal renal tubular acidosis Pediatr Res 1967; 1: 81-86.
46. Rodriguez Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular from functional to molecular studies. Pediatr. Nephrol 2000; 12: 1121-1136.
47. Stover EH, Borthwick KJ, Bavalia C, Eady N, Fritz DM, Rungroj N, Giersch AB, Morton CC, Axon PR, Akil I, et al. Novel ATP6V1B1 and ATP6V0A4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. J Med Genet 2002; 39: 796-803.
48. Rodriguez Soriano J Bartter and syndromes: the puzzle is almost solved. Pediatr Nephrol 1998; 12: 315-327.
49. Nakanishi T, Suzunon N, Mizuno H. Elevated aldosterone in amniotic fluid and maternal blood has diagnostic potential in pregnacies complicated with a fetus of Bartter syndrome Fetus Diagn Ther 1995; 20(6): 481-484.
50. Ea HK, Blanchard A, Roux C. Chondrocalcinosis secondary to hypomagnesemia in Gitelman's syndrome J Rheumatol 2005; 32(9): 1840-42.
51. Pachulsky R, Lopez F, Sharaf K. Gitelman's Not So- Benign Syndrome N Engl J Med 2005; 353: 850-851.
52. Ho K. The ROMK-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator connection: new insights into the relationship between ROMK and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channels. Curr Opin Nephrol Hypertens 1998; 7(1): 49-58.
53. Schild L, Canessa CM, Shimkets RA, Gautschi I, Lifton RP, Rossier B. A mutation in the epithelial sodium channel causing Liddle disease increases channel activity in the Xenopus laevis oocyte expression system. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92(12): 5699-703.
54. Gabow P, Peterson L. Disorders of Potassium metabolism in Renal and Electrolyte disorders Fourth Edition Edited by R Schrier Little Brown and Company Boston 1992; Chapter 5: 231.

www.medilibros.com

FISIOLOGÍA Y TRASTORNOS DEL CLORO

25

Félix Bonilla, MD

Tradicionalmente, el metabolismo de cloro ha sido ligado al metabolismo de sodio y potasio, relegando a un lugar secundario la importancia de este anión. Sin embargo, cloro no es sólo el anión más abundante del compartimiento extracelular, donde juega un rol de primordial importancia definiendo el volumen de este compartimiento, sino que en adición tiene un rol protagónico en varias funciones metabólicas como lo son el mantenimiento de la homeostasis ácido-base, regulación de la absorción y secreción de varios iones, regulación del volumen intracelular y regulación de funciones cardiovasculares y neuronales.

El riñón y el tracto gastrointestinal son los principales órganos responsables de mantener la homeostasis de cloruro en el cuerpo. En este capítulo repasaremos la fisiología normal de cloruro, además de revisar entidades clínicas que resultan de la alteración en el transporte de este anión.

CANALES DE CLORO

El desarrollo de técnicas de biología molecular ha permitido la identificación de múltiples proteínas en la membrana plasmática y organelos intracelulares que funcionan como canales de cloruro, regulando la entrada y salida de este anión a la célula y a organelos. Las células del cuerpo poseen una bomba Na^+-K^+-ATPasa localizada en la membrana basolateral. Esta bomba transporta sodio de forma activa fuera de la célula y permite la entrada de potasio. Esto genera gradientes electroquímicos que permiten el transporte de otros iones, como el cloruro, a través de transportadores secundarios que no requieren ATP. Los cotransportadores de cationes-cloruro constituyen una familia de proteínas que transportan Na^+ o K^+, siempre acompañado de Cl^-. Se han descrito al menos 7 de estos transportadores, muchos de los cuales son el blanco de agentes diuréticos. La mayoría de estos transportadores celulares de Cl^- pertenecen a la familia conocida como SLC12 (44). El segundo grupo de transportadores de cloro, pertenecientes en su mayoría a las familias SLC4 y SLC26, está constituido por proteínas que intercambian cloruro por otros aniones (4). Estos juegan un rol importante en la regulación del pH intracelular.

El grupo de canales de cloro que se activan en respuesta a cambios en voltaje se conoce como la familia CLC. Dentro de este grupo se encuentran los canales CLCK, localizados en el riñón y en el oído interno. Mutaciones en transportadores de cloro resultan en entidades clínicas importantes asociadas a desórdenes tan diversos como fibrosis quística, desórdenes electrolíticos y de ácido-base, nefrolitiasis y desórdenes neuromusculares. Estos serán discutidos más adelante.

COTRANSPORTADOR NA^+-CL^- SENSITIVO A TIAZIDAS

La proteína del cotransportador electroneutral de Na^+-Cl^- fue la primera de este grupo de canales identificada a nivel molecular (45). Este transportador representa el lugar de acción de los diuréticos tipo tiazidas y por lo tanto se conoce como el cotransportador de Na^+-Cl^- sensitivo a tiazidas o NCCT. El gen que codifica esta proteína, SLC12A3, se ha localizado en el cromosoma 16q13 en humanos (70). Cloruro es transportado conjuntamente con sodio del lumen urinario al espacio intracelular. El sodio se remueve a través de la bomba Na^+-

K^+–ATPasa localizada en la membrana basal, manteniendo un gradiente favorable para la absorción de sodio. Esta proteína representa el principal mecanismo de absorción de NaCl en la membrana apical del túbulo distal convoluto (36). Además, regula la reabsorción de calcio y magnesio. Mutaciones en el gene que codifica esta proteína resultan en el síndrome de Gitelman (69, 97, 98).

COTRANSPORTADOR NA^+-K^+-$2CL^-$ SENSITIVO A BUMETANIDA

El gen SLC12A1, localizado en el cromosoma 15 en humanos, codifica el transportador Na^+–K^+–$2Cl^-$ expresado en la membrana apical del segmento grueso del asa ascendente de Henle (77). Esta proteína, conocida como BSC1 ó NKCC2, reabsorbe cloruro del lumen urinario en unión a sodio y potasio. El cloruro absorbido es transferido al intersticio a través de canales de cloro que se activan con cambios en voltaje, localizados en la membrana basolateral (CLC-KB). Mutaciones en BSC1/NKCC2 resultan en el síndrome de Bartter Tipo I y mutaciones en CLCKB en Bartter Tipo III. El isoformo BSC2/NKCC1 (gen SLC12A2), presente en la membrana basolateral es responsable de absorber cloruro del intersticio a la célula, para ser secretado a través de la membrana apical (96). Este juega un rol importante regulando el volumen intracelular (66).

COTRANSPORTADORES DE K^+-CL^-

Se han identificado 4 cotransportadores de potasio-cloruro (KCC1, KCC2, KCC3 y KCC4) (37). El primero de estos isoformos está expresado en todas las células y es activado por hinchazón celular, lo cual sugiere que tiene un rol en la regulación del volumen celular (51). Los otros isoformos se encuentran en varias células incluyendo oído, colon, riñón y especialmente sistema nervioso central. El isoformo KCC4 parece tener un rol en metabolismo ácido-base ya que ratones que no expresan KCC4 desarrollan acidosis renal tubular (14).

ANTITRANSPORTADORES DE CL^--HCO_3^-

La familia del gen SLC4 incluye al menos tres intercambiadores de cloruro-bicarbonato independientes de sodio. Este grupo de intercambiadores de aniones está constituido por AE1, AE2 y AE3, todos expresados en el riñón (4). El intercambiador de Cl^-/HCO_3^- AE1 está localizado en la membrana basolateral de las células intercaladas tipo A, las cuales son responsables de secretar ácido al lumen urinario. Secreción apical de protones a través del H^+–ATPasa genera bicarbonato, el cual es absorbido en la membrana basolateral por el antitransportador AE1. Mutaciones en este transportador resultan en acidosis tubular distal (10). La familia de transportadores SLC26 incluye varios intercambiadores de Cl^-/HCO_3^-. Entre estos, mutaciones en SLC26A3, expresado principalmente en la membrana apical del epitelio intestinal, han sido implicadas como la causa de la diarrea secretora de cloruro (68).

BARTTINA

Barttina es una subunidad beta asociada a los canales CLCK. Esta subunidad es requerida para el tráfico de estos canales (tanto ClCKa como ClCKb) hacia la membrana plasmática. En el asa gruesa de Henle esta función es necesaria para promover reabsorción de sodio, cloruro y potasio. En la escala media del oído interno es necesaria para mantener secreción de endolinfa rica en potasio. Mutaciones en la proteína barttina causan síndrome de Bartter asociado a sordera sensorineural, conocida como Bartter tipo IV (55, 61).

FACTOR REGULADOR DE LA FIBROSIS QUÍSTICA (CFTR)

La proteína CFTR está localizada principalmente en la membrana apical de células epiteliales, donde permite el movimiento transepitelial de cloruro y regula la función de otros canales de Cl^-, Na^+ y K^+. En intestino, páncreas, glándulas sudoríparas y en el epitelio del tracto respiratorio CFTR regula la absorción de fluidos y

electrolitos. CFTR se expresa abundantemente en el riñón, aunque su rol en este órgano aún no se conoce (30). Mutaciones en esta proteína son responsables de la fibrosis quística, el mal genético letal más común en la población caucásica.

TRANSPORTE RENAL DE CLORO

La concentración extracelular de cloruro es aproximadamente 10 veces mayor que en el espacio intracelular. El cloruro se filtra libremente a través de la membrana glomerular, pero casi la totalidad se reabsorbe a lo largo de los diferentes segmentos del túbulo renal. Existen diferencias marcadas en el manejo de cloruro en cada uno de estos segmentos y entre las nefronas superficiales y las yuxtamedulares. Estas diferencias están regidas principalmente por los transportadores que se expresan en cada segmento y el control hormonal sobre estos transportadores.

TÚBULO PROXIMAL CONVOLUTO

El túbulo proximal reabsorbe aproximadamente 66% del filtrado glomerular. Las técnicas de micropunción demostraron hace muchos años que la reabsorción de cloruro a lo largo de la nefrona no está necesariamente vinculada a la reabsorción de sodio (109). Diferente a lo que se observa con el sodio, la concentración de cloruro en el fluido tubular aumenta a lo largo del primer milímetro del túbulo proximal convoluto, alcanzando una concentración que es 1,5 mayor que la concentración de cloruro en sangre. Esto va acompañado de una reducción en la concentración de bicarbonato en el fluido tubular, sugiriendo que bicarbonato es el anión que preferencialmente se absorbe en este segmento, con poca o ninguna absorción de cloruro (80, 109). El siguiente segmento del túbulo proximal recibe fluido con una concentración alta en cloruro de sodio. Esto genera un gradiente electroquímico que favorece la reabsorción de cloruro en este segmento, acompañado de una reducción en la reabsorción de bicarbonato. El transporte de cloruro en este segmento ocurre principalmente en forma pasiva por vía paracelular (80). Sin embargo, hay evidencia que sugiere que hasta 35%-40% del transporte de cloruro en la parte más distal del túbulo proximal convoluto ocurre por vía transcelular (5). La absorción de cloruro en este segmento es responsable de la reabsorción de sodio y agua que ocurre en este segmento. El transporte de NaCl en el túbulo proximal está mediado por el transportador Na^+/H^+, el cual intercambia Na^+ por H^+, acoplado al intercambiador de Cl^-/HCO_3^- o Cl^-/formato (25, 60). Este transporte transcelular de cloruro es electroneutral, lo que requiere la salida de cloruro por la membrana basolateral a través del transportador Cl-/HCO3- o un cotransportador de KCl (80, 34, 92).

TÚBULO PROXIMAL RECTO

En el túbulo proximal recto se reabsorbe aproximadamente 30-50% del fluido que se reabsorbe en el túbulo proximal convoluto (18). El fluido que recibe este segmento tiene una alta concentración de cloruro y concentración baja de bicarbonato. El NaCl es el único soluto que reabsorbe en este segmento a través de los mismos transportadores envueltos en el túbulo convoluto.

ASA DESCENDENTE DE HENLE

Los glomérulos superficiales están conectados a asas de Henle cortas, mientras que los más profundos, en la zona yuxtamedular, están conectados a asas de Henle largas que penetran la zona profunda de la médula. Este segmento es impermeable a cloruro y sodio. El aumento en la concentración intraluminal de cloruro que ocurre a lo largo de este segmento es el resultado de abstracción de agua y no a transporte de cloruro.

SEGMENTO FINO DEL *ASA* ASCENDENTE DE HENLE

Este segmento tubular es relativamente impermeable a agua, pero sumamente permeable a cloruro (58). Cloruro se absorbe en este segmento principalmente por difusión pasiva, lo que disminuye la concentración luminal de NaCl.

www.medilibros.com

SEGMENTO GRUESO DEL ASA ASCENDENTE DE HENLE

Las células de este segmento son ricas en Na^+/K^+-ATPasa. Esta provee la energía necesaria para transportar Cl^-. La salida de sodio a través de Na^+-K^+-ATPasa en la membrana basolateral permite la entrada de cloruro acompañado de sodio y potasio a través del transportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ (BSC1/NKCC2) localizado en la membrana apical. Este transportador es inhibido por furosemida, bumetanida y ácido etacrínico (57, 110). El cloruro absorbido a través de NKCC2 es transportado al intersticio a través del canal ClCKB, asociado a la proteína barttina, localizado en la membrana basolateral. El potasio es reciclado al lumen urinario a través del canal ROMK. La absorción de Cl^- a través de este transportador es estimulado por la hormona antidiurética o analógos de AMP cíclico e inhibido por prostaglandina E_2 (53, 59, 104).

TÚBULO DISTAL CONVOLUTO

La concentración intracelular de Na^+ en el túbulo distal convoluto se mantiene baja por la alta actividad de la bomba Na^+-K^+-ATPasa en este segmento. Esto favorece la absorción de cloruro por vía transcelular a través del cotransportador de Na^+-Cl^- (NCCT). Este transportador es inhibido por los diuréticos tipo tiazidas. El cloruro es transportado al intersticio a través de ClCKB en la membrana basolateral.

TÚBULO COLECTOR

Este segmento tubular es responsable por la regulación final de Na^+, K^+, agua y ácido-base. La absorción de sodio en el túbulo colector cortical ocurre a través de canales selectivos de Na^+ en la célula principal (ENAC), creando una carga negativa en el lumen debido a la concentración de cloruro. Este potencial negativo del lumen favorece la absorción de cloruro a través de la ruta paracelular. Sin embargo, en conejos pretratados con DOCA, el transporte de cloruro ocurre en contra de su gradiente electroquímico en forma activa (54). En las células intercaladas tipo B, responsables de secreción de bicarbonato, ocurre reabsorción de cloruro en intercambio por bicarbonato a través del intercambiador de Cl^-/HCO_3^- localizado en la membrana apical. Esta célula regula el metabolismo de ácido-base, al cual el cloruro está íntimamente ligado. Transporte de cloruro ocurre hasta en los segmentos más profundos del túbulo colector, incluyendo el túbulo medular interno y el segmento papilar del túbulo colector (31, 34). En la célula intercalada tipo A los protones son secretados al lumen urinario por medio de la H^+-ATPasa. El bicarbonato generado se absorbe al intersticio a través del intercambiador Cl^-/HCO_3^- localizado en la membrana basolateral (AE1). El cloruro que se intercambia por el HCO_3^- entra a la célula, pero se recicla al intersticio a través del ClCKB.

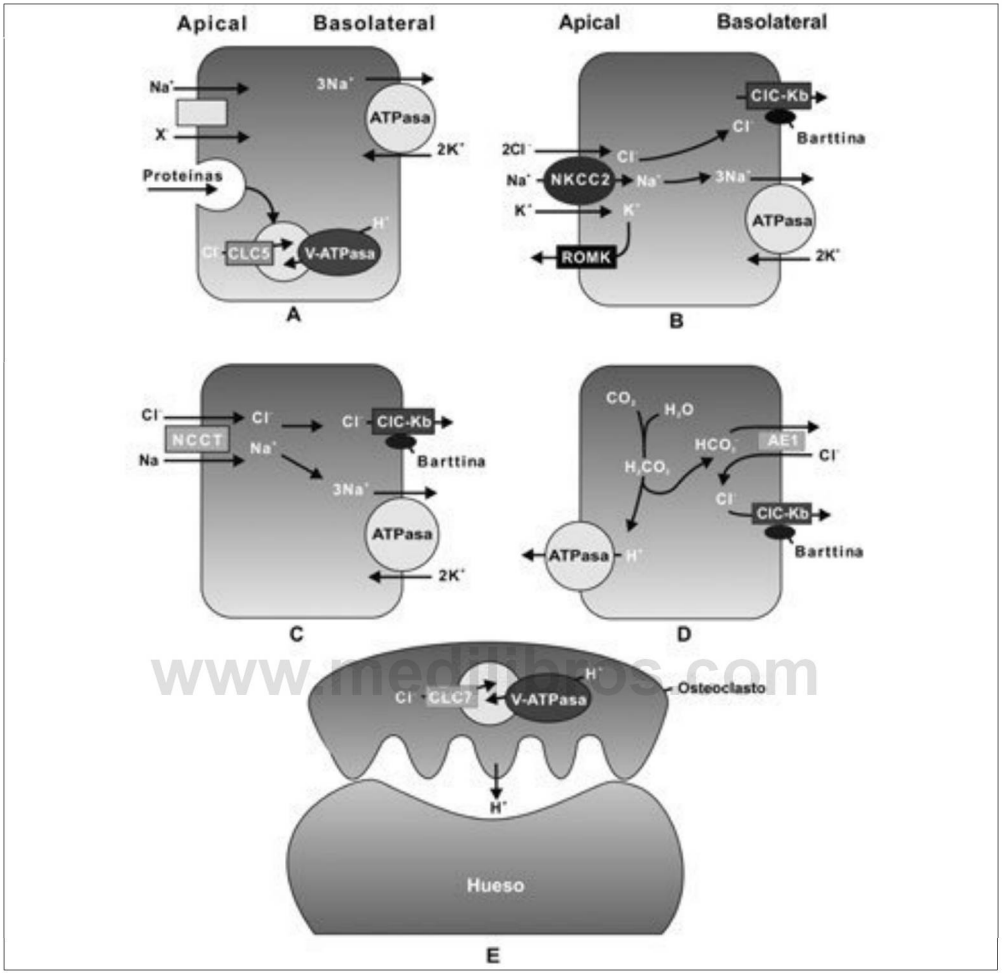
TRANSPORTE INTESTINAL DE CLORO

La secreción de cloruro a través del epitelio intestinal es responsable de proveer hidratación a la mucosa del tracto gastrointestinal. En adición, cloruro regula la secreción de fluidos de órganos que drenan al intestino. Mutaciones en canales de cloruro expresados en el intestino, tales como SLC26A3 y CFTR resultan en disturbios gastrointestinales severos (8).

DEFECTOS EN EL TRANSPORTE DE CLORO

Enfermedades tan diversas como arritmias cardíacas, epilepsia, miotonía congénita y el síndrome de Bartter han sido ligadas a mutaciones en genes que codifican canales de iones. Como habíamos mencionado previamente, los canales de cloro están involucrados en una multitud de procesos fisiológicos que van desde la regulación del volumen celular, la acidificación de vesículas intracelulares, el transporte transepitelial, hasta la regulación de la excitabilidad celular. A continuación discutiremos una variedad de condiciones clínicas cuya patología ha sido asociada a mutaciones de canales de cloro.

Se han creado tres clases estructurales para clasificar los genes que codifican canales de cloro: Canales dependiente de ligando (receptores de GABA y glicina), el regulador de conductancia transmembranal de fibrosis quística (CFTR) y la familia CLC. Al presente se han identifica-



www.medilibros.com

Figura 1. Mutaciones en transportadores de cloro
A. Célula del túbulo proximal. Reabsorción de Na^+ ocurre en unión a diversos aniones (X^-), incluyendo HCO_3^-. Proteínas de bajo peso molecular se absorben por endocitosis. Mutación en CLC5 en endosomas subapicales resulta en la Enfermedad de Dent, caracterizada por proteinuria de bajo peso molecular. **B.** Célula del asa ascendente gruesa de Henle. Reabsorción de Na^+, Cl^- y K^+ ocurre a través de NKCC2 en la membrana apical, estimulado por la baja concentración de Na^+ intracelular, mantenida por al actividad de Na^+–K^+–ATPasa en la membrana basal. El K^+ reabsorbido se recicla por ROMK en la membrana apical. El Cl^- se absorbe por la membrana basal a través de CLCKb, el cual requiere la proteína barttina. Mutaciones en NKCC2 en la membrana apical resultan en Bartter tipo 1, mutaciones en el canal de K^+ en la membrana apical (ROMK) resultan en Bartter tipo 2, mutaciones en CLCKb causan Bartter tipo 3 y mutaciones en barttina causan Bartter tipo 4. **C.** Célula del túbulo distal convoluto. Reabsorción de Na^+ en este segmento ocurre por medio del canal sensitivo a tiazidas (NCCT), estimulado por la baja concentración de Na^+ intracelular mantenida por la Na^+–K^+–ATPasa en la membrana basal. El Cl^- se reabsorbe por la membrana basal a través de CLCKb, el cual necesita barttina. Mutaciones en este canal resultan en el síndrome de Gitelman. **D.** Célula intercalada tipo A del túbulo colector. Se secretan protones al lumen a través de la bomba H^+–ATPasa. Esto genera HCO_3^-, el cual se absorbe en la membrana basal a través del intercambiador de HCO_3^-/Cl^- (AE1). El Cl^- absorbido se recicla a través de CLCKb, el cual requiere barttina. Mutaciones en AE1 son la causa de acidosis tubular distal autosomal dominante. **E.** Célula osteoclasto de hueso. La proteína CLC7 se expresa en hueso y en el riñón. Ésta es necesaria para la acidificación de endosomas intracelulares, necesarios para la actividad osteoclástica en hueso y reabsorción de HCO_3^- en túbulo proximal. Mutaciones en CLC7 resultan en osteopetrosis autosomal recesiva.

do 9 genes CLC que codifican canales de cloro en mamíferos. De los genes CLC identificados cuatro se asocian a la causa de las siguientes condiciones clínicas: CLCN1 a miotonía congénita, CLCNKB al síndrome de Bartter, CLCN5 a la enfermedad de Dent y CLCN7 a osteopetrosis autosomal recesiva (108).

SÍNDROME DE BARTTER

El síndrome de Bartter se caracteriza clínicamente por una alcalosis hipocalémica que se manifiesta con: debilidad y espasmos musculares (secundario a la hipocalemia), retraso en el crecimiento y desarrollo, poliuria y nocturia (diabetes insipidus nefrogénica inducida por la hipocalemia), hipomagnesemia (más frecuente en pacientes con el síndrome de Gitelman), hipercalciuria con nefrocalcinosis, presión arterial normal con aumento en renina y aldosterona plasmática, aumento en prostaglandina E2 en orina (7, 15, 50, 75, 91, 99, 102). También los pacientes pueden reportar antojos por ingerir alimentos salados, convulsiones, reducción en la densidad ósea y dolor en las articulaciones secundario a condrocalcinosis (88, 100). Sin embargo, muchas veces el diagnóstico se hace en un paciente asintomático por hipocalemia encontrada en laboratorios de rutina. Se describe a nivel microscópico hiperplasia del complejo yuxtaglomerular (9).

Se describió originalmente en 1962, su incidencia es igual en ambos sexos (9). Usualmente se presenta antes de los veinte años (49). La incidencia aproximada es de 1,2 individuos por un millón de habitantes (90). La similitud de los síntomas entre alcalosis hipocalémica que se ve en el síndrome de Bartter con el uso excesivo de diuréticos lleva a la teoría de que la base molecular de éste y otros desórdenes parecidos involucraría canales o transportadores de alguna manera. (28)

Los hallazgos característicos en la orina de un paciente de Bartter son un aumento en la excreción fraccional de potasio, sodio y cloro. Medir la concentración de cloro en orina de un paciente con alcalosis metabólica hipoclorémica que demuestre una concentración mayor de 20 mEq/L descarta causas extrarrenales de carencia de cloro (ej. deficiencia en la dieta, vómitos, fibrosis quística) ya que en estos casos la excreción de cloro es sumamente baja o ninguna. También presentan problemas con la habilidad de concentrar y diluir la orina como resultado de la hipocalemia y la falta de absorción de cloruro de sodio en el extremo ascendente del asa de Henle. La presión arterial de los pacientes con síndrome de Bartter es normal a pesar de la hipovolemia. Esto es a expensas del sistema renina-angiotensina que está activado crónicamente y niveles elevados en plasma de norepinefrina y endotelina (21, 65, 101).

Existen al menos 4 variantes moleculares y clínicas del síndrome de Bartter. La forma clásica es una mutación en el canal de cloro de la membrana basolateral del asa gruesa ascendente (CLCKB). La forma tardía que corresponde a una mutación en el cotransportador de sodio, potasio y cloro (NKCC2) (96). La forma neonatal es una mutación en el canal de potasio sensitivo a aldosterona (ROMK). Más recientemente se describió una variante de Bartter asociado a sordera sensorineural como resultado de una mutación en la proteína barttina (62).

www.medilibros.com

MUTACIÓN NKCC2

La mutación descrita del síndrome de Bartter tardío ocurre en familias y se hereda de forma autosomal recesiva (12, 74, 83). El gen está localizado en el cromosoma 15. El NKCC2 se expresa en el asa gruesa ascendente de Henle y se encarga de la reabsorción de sodio y cloro. Una mutación en este cotransportador resultaría en la disminución en la absorción de sal (sodio y cloro) y por ende una pérdida neta de sodio y volumen intravascular. A su vez aumenta la cantidad de sodio que llega a los túbulos distales y corticales lo cual estimula el sistema renina-angiotensina. El aumento en aldosterona provoca pérdida de potasio a través del canal ROMK en el túbulo distal y en el ducto colector cortical. El aumento en la concentración de potasio en el lumen tubular estimula el intercambiador de protones y potasio dependiente de ATP (H^+/K^+-ATPasa) resultando en alcalosis metabólica. Aproximadamente el 30% de la re-

absorción de calcio está ligada a la reabsorción de sodio. La pérdida neta de sodio que resulta con la mutación de NKCC2 explica la hipercalciuria que presentan estos pacientes. La hipomagnesemia que caracteriza el síndrome de Bartter se cree es secundaria al aumento en la función del intercambiador de sodio y magnesio en el asa gruesa ascendente de Henle.

MUTACIÓN CLCKB

El síndrome de Bartter clásico es una mutación en el canal de cloro basolateral en el asa gruesa ascendente (12). Se localiza el gen en el cromosoma humano 1 (12, 101). La patofisiología de la forma clásica se explica porque en ausencia de un canal CLCKB funcional la concentración de cloro intracelular aumenta a niveles que inhiben el funcionamiento del contransportador NKCC2. Esto resulta en la pérdida neta de sal (sodio y cloro) y agua. La hipovolemia y el aumento en la concentración de sal intraluminal que causa esta mutación es percibida por los túbulos distales y corticales los cuales activan el sistema renina-angiotensina. El aumento en aldosterona es responsable de la hipocalemia y la alcalosis. La hipercalciuria resulta de la falta de reabsorción de sodio que está ligada a calcio (12).

MUTACIÓN ROMK

El síndrome de Bartter en su forma neonatal tiene su origen molecular en una mutación del canal de potasio ROMK. Se ha descrito en la literatura qué canales de potasio regulan el cotransportador NKCC2 en el asa gruesa ascendente. La mutación en el canal ROMK resulta en la inhabilidad del potasio de secretarse fuera de la célula hacia el lumen para reciclarse, lo cual crea una concentración baja de potasio luminal. El cotransportador NKCC2 se inhibe ante el aumento intracelular de potasio y no reabsorbe sodio y cloro lo que resulta en la pérdida neta de sal e hipovolemia. El aumento en sodio intraluminal a nivel del túbulo cortical y distal estimula el sistema renina-angiotensina. El aumento en aldosterona promueve más pérdida de potasio y alcalosis metabólica.

Los pacientes de Bartter neonatal presentan hipocalemia más marcada que en las otras formas del síndrome. En adición, estos pacientes se caracterizan por poliuria severa en útero que se manifiesta como polihidramnios a partir de la semana 24 de gestación, nacimiento prematuro, poliuria masiva que causa episodios de deshidratación que podrían amenazar la vida del infante.

MUTACIÓN EN BARTTINA

Mutaciones en la proteína barttina causan una variante del síndrome de Bartter asociado a sordera sensorineural, conocida como Bartter tipo IV. La ausencia de barttina funcional impide que el canal basolateral de cloro CLCKB pueda absorber cloro al intersticio. Esto resulta en aumento en la concentración de cloruro intracelular e inhibición de la absorción de Na^+, K^+ y Cl^- a través de NKCC2. Debido a que barttina es requerida para la producción de endolinfa en el oído interno, esta mutación se asocia a sordera congénita (62).

TRATAMIENTO

www.freelibros.com

El tratamiento para el síndrome de Bartter se basa en disminuir la filtración glomerular y de esta manera reducir las pérdidas tubulares. Reduciendo el volumen de ultrafiltrado con inhibidores de la sintetasa de prostaglandina, como indometacina, se mejora la hipovolemia, alcalosis, hipocalemia, se normalizan los niveles en plasma de renina y aldosterona. Indometacina es la droga más estudiada y sus efectos beneficiosos se manifiestan temprano e inclusive se observa que el paciente comienza a crecer y alcanzar su estatura esperada. El uso prolongado de indometacina ha sido estudiado y se conoce que si comienza a fallar la respuesta hay que reajustar la dosis y considerar añadir algún diurético. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no se ha estudiado en niños con síndrome de Bartter pero preocupa el riesgo de desarrollar hipotensión sintomática (87).

En la mayoría de los casos la hipocalemia no se corrige solamente con disminuir la filtración glomerular y es necesario suplementar los pacientes con potasio oral o intravenoso. La dosis de cloruro de potasio es de 1-3 mEq/kg por día

(87). La amilorida es un diurético que inhibe la secreción de potasio y magnesio que se utiliza en estos casos y ayuda a corregir la hipocalemia e hipomagnesemia. Es también importante suplementar magnesio en estados de hipomagnesemia ya que ésta puede agravar la hipocalemia.

SÍNDROME DE GITELMAN

El síndrome de Gitelman fue descrito inicialmente por Gitelman, Gram y Welt en el 1966 (52). También se conoce como el síndrome de hipomagnesemia e hipocalemia familiar. El patrón de herencia es mayormente autosomal recesivo, sin embargo, se han descrito casos de herencia autosomal dominante (11). El gen está localizado en el cromosoma 16 y codifica el cotransportador de sodio y cloro sensitivo a tiazida (NCCT) localizado en el túbulo convoluto distal (97, 98).

En presencia de defectos en el cotransportador NCCT el resultado es una falla en la absorción de NaCl en el nefrón distal y como consecuencia pérdida neta de sal y agua. Hipovolemia resulta de lo expuesto anteriormente. Al igual que en el síndrome de Bartter, esta hipovolemia es percibida por el túbulo distal, lo que activa el sistema renina- angiotensina. La activación del sistema causa aumento en la concentración plasmática de renina y aldosterona. El efecto de aldosterona se manifiesta con aumento en la reabsorción de sodio por canales apicales (sensitivos a amilorida) a favor de un gradiente electroquímico creado por la estimulación del intercambiador de sodio y potasio dependiente de ATP en la membrana basolateral. También aldosterona estimula la bomba de protones dependiente de ATP en la membrana apical de los ductos colectores tanto corticales como medulares. Al aumentar la actividad del Na^+-K^+-ATPasa basolateral la concentración de potasio intracelular aumenta y a su vez se excreta por el canal de potasio sensitivo a aldosterona (ROMK). Esta combinación resulta en alcalosis metabólica con hipocalemia.

Los otros disturbios de electrolitos que caracterizan al síndrome de Gitelman son la hipocalciuria e hipomagnesemia. Estos disturbios son cardinales en distinguir clínicamente pacientes con el síndrome de Gitelman de los pacientes con síndrome de Bartter. Los mecanismos exactos que resultan en hipocalciuria e hipomagnesemia no se conocen, sin embargo, se piensa que pueden ser resultado directo del defecto original (pérdida neta de sodio y cloro) ya que se pueden reproducir con la administración de tiazidas (20). La hipocalciuria podría resultar de la disminución en Na^+ intracelular (secundaria al aumento en la función del Na^+-K^+-ATPasa) que estimula la absorción de calcio por la función del intercambiador basolateral de sodio y calcio. A su vez la hipomagnesemia surge también a raíz de la disminución en Na^+ intracelular que estimula la secreción de magnesio a través del intercambiador apical de sodio y magnesio.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes de síndrome de Gitelman van desde ausencia de síntomas a episodios transitorios de debilidad muscular y tetania que usualmente se presentan acompañados de fiebre, dolor abdominal y vómitos.

www.elilibros.com

TRATAMIENTO

La suplementación de magnesio es el tratamiento de elección. Se recomienda el cloruro de magnesio ya que esta combinación ayuda a reemplazar las pérdidas urinarias de cloro. A parte del beneficio de contener cloro, el cloruro de magnesio es tolerado bien por los pacientes con menor incidencia de diarreas y además se absorbe en el estómago independiente de la acidez gástrica. La dosis se debe individualizar según las necesidades del paciente pero debe administrarse cada seis a ocho horas. Se ha descrito que la administración continua y crónica de cloruro de magnesio no sólo mejora la hipomagnesemia y los episodios de tetania si no que también normaliza los niveles séricos de potasio, la alcalosis, el eje renina-angiotensina y la excreción urinaria de calcio (7). En algunos casos se requiere la suplementación de potasio o medicamentos antagonistas de aldosterona, tales como espironolactona o bloqueadores del canal de Na^+ como la amilorida (26). El pronóstico a largo plazo en términos de preservar la función renal en estos pacientes

es bueno, sin embargo la suplementación de magnesio es necesaria por vida.

ENFERMEDAD DE DENT

La enfermedad de Dent es el término genérico que agrupa los desórdenes causados por mutaciones en el canal de cloro CLC5. Este canal está presente en endosomas subapicales en el túbulo proximal. La manifestación más consistente en esta condición es poteinuria de bajo peso molecular. Se postula que una mutación en el gen CLCN5 evita la reabsorción de proteínas a través de endocitosis en el túbulo proximal (29). El comienzo de los síntomas clínicos es variable, por lo cual es muchas veces difícil hacer un diagnóstico temprano para evitar complicaciones. Las variantes de esta condición son la nefrolitiasis recesiva ligada a X (40), enfermedad de Dent (29), raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (16), y proteinuria de bajo peso molecular con hipercalciuria y nefrocalcinosis. También se les conoce como nefrolitiasis hipercalciúricas ligadas a X. Estas enfermedades tienen en común la característica de tener hipercalciuria como la manifestación clínica principal, a pesar de ser tubulopatías proximales.

OSTEOPETROSIS AUTOSOMAL RECESIVA

Osteopetrosis autosomal recesiva es una manifestación de las osteopetrosis humanas. La forma autosomal recesiva también conocida como forma maligna se caracteriza por comenzar antes de los 6 años, nefrocalcinosis temprana, engrosamiento de los huesos, calcificación cerebral, sordera, anemia y acidosis hiperclorémica (63). Se describe que es un defecto en la anhidrasa carbónica II y el gen CLCN7 aunque a nivel molecular no está completamente definido. Los pacientes con osteopetrosis autosomal recesiva presentan una acidosis tubular distal que se caracteriza por baja concentración de potasio urinario y pérdida urinaria de bicarbonato. El tratamiento sintomático es dosis altas de bicarbonato y/o citrato. El tratamiento definitivo consiste en transplante de médula ósea o células matriz (39).

SÍNDROME DE LOWE

El síndrome de Lowe también es conocido como el síndrome oculocerebrorrenal. Es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que afecta varios sistemas y que se caracteriza por cataratas congénitas, retardación mental y síndrome de Fanconi renal (17, 75). Se describe a nivel molecular un defecto en el gen OCRL1 que codifica una proteína del aparato de Golgi la cual está involucrada en mantener niveles intracelulares de fosfatidil inositol bifosfonato. El mecanismo por el cual la mutación en esta proteína lleva a las manifestaciones clínicas es desconocido aún.

La disfunción renal es la expresión más importante y ocurre en el primer año de vida. La severidad y el momento de comienzo pueden variar. El síndrome de Fanconi se caracteriza por proteinuria de bajo peso molecular, aminoaciduria generalizada, pérdida urinaria de carnitina, fosfaturia y bicarbonaturia (24). Glucosuria no ocurre usualmente. La función renal diminuye con la edad terminando en fallo renal entre la tercera y cuarta década de vida. El tratamiento es de soporte para todas las complicaciones (oculares, neurológicas y renales). Es necesario proveer terapia con bicarbonato o citrato con la meta de normalizar el nivel de bicarbonato sérico. Esto requiere dosis divididas en 4 veces al día pues el bicarbonato administrado se excreta rápidamente por el riñón. Fosfato sódico o potásico también se utiliza para tratar la hipofosfatemia y se podría añadir vitamina D.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL AUTOSOMAL DOMINANTE

Esta entidad forma parte de los disturbios que resultan en acidosis tubular renal tipo I o distal. La forma autosómica dominante es producto de una mutación del gen AE1 (intercambiador $HCO3^-/Cl^-$) (79). La clínica de esta condición y el tratamiento serán discutidos más adelante en la sección de hipercloremia.

DIARREA SECRETORA DE CLORURO CONGÉNITA

La diarrea secretora de cloruro congénita se caracteriza clínicamente por polihidramnios,

prematurez, deshidratación, hiperbilirrubinemia, distensión abdominal, desórdenes electrolíticos y fallo en crecimiento evidente inmediatamente después del nacimiento.

FIBROSIS QUÍSTICA

Esta entidad representa la enfermedad genética letal más común en caucásicos. En algunos pacientes, sobre todo durante la infancia, se puede asociar a alcalosis hipoclorémica. El resto de las manifestaciones se deben principalmente a la viscosidad de las secreciones mucosas. Aunque esta entidad fue la primera entidad clínica asociada a una mutación en un canal de cloro (CFTR), aún no se conoce el mecanismo exacto que media todas las manifestaciones clínicas presentes en estos pacientes.

DISTURBIOS EN LA CONCENTRACIÓN DE CLORO SÉRICO

Hipercloremia

El valor de cloro en suero se considera aumentado cuando está por encima de 113 mEq/L (113 mmol/L) en neonatos y mayor de 107 mEq/L (107 mmol/L) en niños y adultos (73). La hipercloremia es un desorden electrolítico que por naturaleza no ocurre aislado, lo más común es que se asocie con trastornos ácido-base como acidosis metabólica o en ausencia de éstos con hipernatremia. Entre las causas más comunes de hipercloremia se encuentran la hipercloremia ficticia (cuando se toman las muestras cerca de una línea venosa), alcalosis respiratoria (acidosis metabólica compensatoria) y la acidosis metabólica hiperclorémica (64).

Acidosis metabólica

Nuestro cuerpo produce dos tipos de ácidos. Los ácidos volátiles (se eliminan por pulmón) incluyen el dióxido de carbono, el cual proviene del metabolismo de glucosa y ácidos grasos. Los no volátiles o fijos (excreción renal) dependen de la dieta, el metabolismo y la pérdida de bases por la excreta. Las causas de acidosis metabólica (tabla 1) comprenden en general la acumulación de ácidos no volátiles o aumento en las pérdidas de bicarbonato. Los ácidos no volátiles pueden acumularse por exceso en la producción, ingesta de toxinas o drogas, o por disminución en la eliminación. Las pérdidas aumentadas de bicarbonato pueden ser por riñón o por el tracto gastrointestinal.

Entendemos por acidosis metabólica la presencia de acidemia (pH < 7,35) con disminución en la concentración sérica de bicarbonato y disminución compensatoria en la $PaCO_2$. Tam-

Tabla 1. Causas de hipercloremia.

Causa	Patologías	Comentarios	Anión Gap
Exceso en la producción de ácido	Hipoinsulinemia (diabetes), ayuno	↑cetoácidos	Aumentado
	Hipoxia, sepsis, quemaduras, trauma	↑ ácido láctico	Aumentado
Ingesta de toxinas o drogas	Etilenglicol	Se convierte ácido oxálico y glicólico	Aumentado
	Metanol	Se convierte a ácido fórmico	Aumentado
	Salicilatos	Ácido salicílico	Aumentado
Disminución en la eliminación de H^+	Insuficiencia renal crónica	Disminución en la excreción de H^+, sulfatos y fosfatos	En etapa temprana: normal En etapa tardía: aumentado
	Acidosis tubular renal tipo 1	Incapacidad para acidificar la orina, hipercloremia	Normal
	Acidosis tubular renal tipo 4	Hipoaldosteronismo o resistencia a aldosterona Disminución en la excreción de amonio, hipercloremia	Normal
Aumento en las pérdidas de bicarbonato	Diarrea	Pérdida de bicarbonato por tracto gastrointestinal, hipercloremia	Normal
	Acidosis tubular renal tipo 2	Falla en la reabsorción tubular del bicarbonato filtrado, hipercloremia	Normal

bién puede detectarse por elevación del GAP de aniones, aún teniendo un pH y concentración sérica de bicarbonato dentro de los límites normales. Así pues, la evaluación del paciente con acidosis metabólica requiere no solamente de unos gases arteriales sino también de unos electrolitos básicos que nos sirven para calcular el GAP de aniones entre otros valores importantes que discutiremos a continuación (38, 27).

HERRAMIENTAS PARA EVALUAR EL PACIENTE CON ACIDOSIS METABÓLICA

Gap de aniones: El concepto de GAP de aniones del plasma se basa en el principio de electroneutralidad, según el cual, para cualquier compartimiento de fluidos corporales, en este caso el plasma, la concentración de cationes y aniones debe mantenerse siempre igual. Representa los aniones no medidos que normalmente están presentes en el plasma como proteínas aniónicas (principalmente la albúmina), sulfatos, fosfatos y aniones orgánicos. Teniendo en cuenta que el sodio es el principal catión extracelular (el potasio por lo general no se toma en cuenta por ser un número tan pequeño) y que el cloro y bicarbonato son los principales aniones, se calcula según la siguiente fórmula:

$$\mathbf{AG = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])}$$

Su valor normal es 8-12 mmol/L (102)

Gap de aniones corregido para la albúmina: Como mencionábamos antes, el GAP de aniones está conformado por proteínas, principalmente la albúmina. La hipoalbuminemia, por lo tanto, va a disminuir falsamente el valor del GAP de aniones. Por cada gramo que disminuye la albúmina por debajo de 4 gm/dl el GAP de aniones disminuye 2,5-3 mmol/L. Esto es muy importante tenerlo en cuenta, sobre todo en los pacientes críticamente enfermos en quienes es bastante común encontrar hipoalbuminemia. La fórmula matemática para corregir el GAP de aniones en estos pacientes está dada por la relación:

AGcorr = AG + 0,25 × (44 - albúmina del paciente) (42, 72, 46).

Delta-Delta: La acidosis hiperclorémica también es conocida como acidosis no-anión GAP y la acidosis metabólica con GAP de aniones elevado como acidosis metabólica de tipo anión GAP. Algunos pacientes presentan acidosis de tipo mixto anión GAP/no anión GAP.

En una acidosis metabólica de tipo anión GAP pura, la disminución en el bicarbonato es similar al aumento del GAP de aniones ($\Delta HCO_3/\Delta AG = 1$). Si la disminución en el bicarbonato es mayor que el aumento en el GAP de aniones ($\Delta HCO_3/\Delta AG > 1$), esto sugeriría que hay una acidosis metabólica mixta (acidosis de anión GAP y no-anión GAP). Por otro lado, si la disminución en el bicarbonato es menor que el aumento en el GAP de aniones ($\Delta HCO_3/\Delta AG < 1$), esto sugiere la presencia de una alcalosis metabólica en adición a la acidosis metabólica de anión GAP (38).

Carga neta en orina o GAP de aniones urinarios: Este cálculo matemático nos provee un método indirecto de estimar la excreción de amonio urinario, permitiéndonos diferenciar si la acidosis es de origen renal o extrarrenal.

AG orina= ($[Na^+_u] + [K^+_u]$) – $[Cl^-_u]$, donde $[Na^+_u]$, $[K^+_u]$ y $[Cl^-_u]$ representan las concentraciones urinarias de los respectivos iones

Aunque se conoce comúnmente como el "GAP de aniones en orina", el uso de este término es inapropiado pues su valor representa la concentración de amonio en orina, el cual es un catión, por lo tanto el término carga neta en orina es más apropiado pues el cálculo realmente representa el GAP de cationes en orina y no de aniones. En los pacientes con acidosis crónica de origen no renal, la respuesta compensatoria esperada es aumentar la producción tubular y excreción urinaria de cloruro de amonio. Esto se va a manifestar como una carga neta en orina negativa porque la concentración urinaria de cloro excedería la de las concentraciones urinarias de Na^+ y Cl^- (debe haber suficiente Cl^- en orina para justificar la concentración de Na^+, K^+ y Cl^- adicional que representaría la concentración de NH_4^+). Si la carga neta es positiva, esto significa que hay poco o ningún aumento en la excreción de amonio a pesar de la acidosis, lo que demuestra una respuesta inade-

cuada por parte del riñón como ocurre en la acidosis tubular distal (38, 103).

GAP de osmolaridad en orina: En casos donde anticipamos la presencia de otros aniones en la orina (cuerpos cetónicos en el caso de cetoacidosis diabética), el cálculo de la carga neta en orina no es confiable. En estos casos el cálculo del GAP de la osmolaridad en orina nos provee un método adicional de estimar la excreción de amonio urinario.

Gap Osm Urinario = 0,5 (Osmolaridad orina) – (2([Na^+_u] + [K^+_u]) + [$Urea_u$] + [$Glucosa_u$])

Si el GAP de osmolaridad en orina es mayor de 100 mmol/L, sugiere que la excreción de amonio en orina está aumentada. En este caso debe buscarse como causa de la acidosis pérdida de bicarbonato por el sistema gastrointestinal o ingesta de algún ácido. Si el GAP de osmolaridad en orina es menor de 100 mmol/L debe sospecharse un defecto en la acidificación urinaria distal.

Método Stewart-Figge: Este método enfoca de manera completamente diferente los desórdenes del equilibrio ácido-base. Se basa en el principio de que la concentración de H^+ esta determinada por tres variables dependientes (bicarbonato, pH y H^+) que sólo pueden cambiar si lo permiten las tres variables independientes: la diferencia de iones fuertes, la concentración total de ácidos débiles y la $PaCO_2$. La diferencia de iones fuertes es el balance de cargas de todos los iones completamente disociados presentes en el sistema:

([Na]+[K]+[Mg]+[PO4])-([Cl]-[lactato]), su valor normal 40-42 meq/L (82).

La concentración total de ácidos débiles puede calcularse a partir de la albúmina y la concentración de fosfatos (Pi):

(alb x [0,123 x pH – 0,631]) + (Pi x [0,309 x pH – 0,469)] (82).

Según este enfoque se va a producir acidosis metabólica cuando disminuye la diferencia de iones fuertes o cuando aumenta la concentración de ácidos débiles.

Este método es bastante complejo y en la mayoría de los casos no ofrece ventajas adicionales para el enfoque del paciente. En algunos casos como en la acidosis resultante en los pacientes que reciben grandes volúmenes de solución salina 0,9%, este método ha podido ofrecer una explicación más válida en cuanto a su patofisiología. En adición, algunos estudios han demostrado que predice mejor la mortalidad en pacientes pediátricos críticamente enfermos que el exceso de bases, GAP de aniones o niveles de lactato (6, 46, 72, 82, 105).

Déficit de bases: Éste es calculado por la máquina de medir gases arteriales a partir de la $PaCO_2$ y el pH arterial. Este cálculo es poco confiable ya que asume que el paciente tiene un contenido de agua, electrolitos y albúmina normales. Además, no nos permite diferenciar entre una acidosis por aumento en los ácidos o hipercloremia (38, 72).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ACIDOSIS METABÓLICA

En un paciente que se presenta con acidosis metabólica es muy importante determinar su etiología. Para esto, el primer paso a seguir va a ser el cálculo del GAP de aniones. Éste es de mucha utilidad pues según su valor las acidosis metabólicas se pueden dividir en dos grandes grupos: acidosis metabólica con anión GAP normal, también llamada acidosis hiperclorémica y acidosis metabólica de anión GAP aumentado.

La acidosis metabólica con anión GAP aumentado ocurre cuando hay presencia aumentada de ácidos no medibles como lactato en los pacientes con acidosis láctica (hipoxia, shock, convulsiones); acetoacetato e hidroxibutirato en cetoacidosis (diabetes) sulfatos y fosfatos en uremia, intoxicaciones como etilenglicol, metanol y salicilatos (tabla 2). Al no asociarse directamente con desórdenes del cloro, este tipo de acidosis no se discutirán en este capítulo.

Cuando un paciente se presenta con acidosis metabólica y sin anión GAP, esto sugiere que el bicarbonato disminuyó y fue eficazmente reemplazado por cloro, resultando en hipercloremia. Esta situación se observa cuando hay pérdidas aumentadas de bicarbonato por el tracto gastrointestinal como en los casos de diarrea o

Tabla 2. Mutaciones en canales de cloro asociadas a desórdenes clínicos.

Síndrome	Poteína mutada	Canal afectado	Características clínicas	Edad de presentación
Bartter tardío (Bartter tipo I)	NKCC2	Canal sensitivo a bumetanida en membrana apical de asa gruesa de Henle	Hipercalciuria severa, nefrocalcinosis, hipocalemia, alcalosis hipoclorémica	Infancia
Bartter neonatal (Bartter tipo II)	ROMK	Canal de potasio en membrana apical asa gruesa de Henle	Polihidramnios , poliuria severa, hipocalemia severa, nefrocalcinosis, alcalosis hipoclorémica	Período neonatal
Barter clásico (Bartter tipo III)	CLCKB	Canal de cloro basolateral en asa gruesa de Henle	Poliuria, fallo en crecimiento, debilidad muscular, hipocalemia, no nefrocalcinosis, alcalosis hipoclorémica	Infancia y niñez temprana
Bartter tipo IV	Barttin	Proteína accesoria al canal CLC-KB, necesaria para la expresión funcional del canal	Pérdidas severas de sodio en orina, sordera congénita, hipocalemia, alcalosis, hipoclorémica	Infancia
Síndrome de Gitelman	NCCT	Canal sensitivo a tiazidas en membrana apical túbulo distal convoluto	Calambres, debilidad muscular, hipocalciuria, hipomagnesemia, hipocalemia, alcalosis hipoclorémica	Adolescencia y adultez temprana
Enfermedad de Dent	CLC5	Canal de cloro localizado en endosomas subapicales del túbulo proximal	Proteinuria de bajo peso molecular, hipercaliciuria y fallo renal	Variable
Osteopetrosis autosomal recesiva	CLC7	Canal de cloro dependiente de voltaje, provee transporte de cloro necesario para el funcionamiento de H^+-ATPasa	Nefrocalcinosis temprana, engrosamiento de los huesos, calcificación cerebral, sordera, anemia, acidosis hiperclorémica	Antes de 6 años de edad
Síndrome de Lowe (Síndrome Oculocerebrorrenal)	OCRL1	Proteína del aparato de Golgi involucrada en mantener niveles intracelulares de fosfatidil inositol bifosfonato	Síndrome de Fanconi, cataratas, retardo sicomotor, en varones (Ligado a cromosoma X)	Infancia
Acidosis tubular renal tipo I (ATR distal autosomal dominante)	AE1	Intercambiador de Cl^--HCO_3^- en membrana basolateral de célula intercalada A en túbulo colector	Fallo en crecimiento, acidosis metabólica, hipercalciuria, nefrocalcinosis	Infancia
Fibrosis quística	CFTR	Trasporte de cloruro en membrana apical de células epiteliales	Secreciones mucosas viscosas, bronquiectasia, malabsorción fallo en crecimiento, alcalosis hipoclorémica	Infancia
Diarrea secretora de cloruro congénita	CLD	Intercambiador de Cl^--HCO_3^- en la membrana apical del epitelio intestinal	Polihidramnios, prematurez, deshidratación, hiperbilirrubinemia, distensión abdominal, desórdenes electrolíticos y fallo en crecimiento	Período neonatal

pérdidas aumentadas de bicarbonato por riñón como en los casos de acidosis tubular de tipo proximal. También puede verse cuando ocurre una falla en el sistema renal de acidificación como en acidosis tubular distal o en casos de insuficiencia renal cuando no pueden excretarse los ácidos producidos por el metabolismo.

Es importante tener en cuenta que la fórmula para estimar el GAP de aniones es una herramienta muy útil, pero no es perfecta. Nunca debe descartarse la etiología de una acidosis metabólica basándose sólo en él. Siempre debe tenerse en cuenta que hay varias circunstancias en las que puede alterarse engañosamente el anión GAP. El caso mas común lo representa la presencia de hipoalbuminemia, tan común en los pacientes críticamente enfermos y en condiciones como

el síndrome nefrótico e insuficiencia hepática (27, 38, 46, 103).

HIPERCLOREMIA CON ACIDOSIS METABÓLICA

Diarrea

La diarrea es la causa más común de acidosis metabólica debido a pérdidas extrarrenales de bicarbonato ya que la materia fecal contiene grandes cantidades de bicarbonato (70-80 mEq/L) y otros iones orgánicos que se convierten en bicarbonato una vez se absorben en el intestino. Este bicarbonato se pierde cuando hay diarrea produciendo frecuentemente acidosis metabólica especialmente en los pacientes menores de un año. La materia fecal contiene sodio pero es pobre en cloro, por lo tanto, cuando hay diarrea se desarrolla hipercloremia en el suero relativa para el sodio. Estos pacientes también tienen hipocalemia e hipovolemia (por las pérdidas en las heces). La hipocalemia se ve empeorada debido a que la hipovolemia activa la síntesis de renina y aldosterona, aumentando la excreción renal de potasio. El pH de la orina puede ser que este alcalino (>6) debido a la respuesta renal a la acidosis de aumentar la excreción de amonio y ácidos titulables. Para poder diferenciar estos pacientes con acidosis y pH alcalino de los pacientes con acidosis tubular renal debe calcularse la carga neta urinaria, que en estos pacientes, como explicamos anteriormente, va a estar negativo. Todo lo anteriormente mencionado aplica no sólo para los pacientes con diarrea sino con otro tipo de pérdidas gastrointestinales como drenajes pancreáticos y de intestino delgado. El tratamiento está enfocado hacia la causa de base, además de hidratación adecuada y bicarbonato para reemplazar las pérdidas (38, 46, 103).

ACIDOSIS TUBULAR RENAL (ATR)

Las acidosis de origen renal, en esencia, son todas de origen tubular. Sin embargo, basándose en la patofisiología de base pueden clasificarse en dos grandes grupos: acidosis glomerulares y tubulares. Acidosis tubular se refiere a aquellos pacientes cuya función glomerular está preservada o levemente disminuida y acidosis glomerular a los pacientes con insuficiencia renal crónica y uremia. Los pacientes con acidosis tubular renal se caracterizan por insuficiencia en la reabsorción de bicarbonato, la excreción de ácido o ambas (85, 93). Basándose en sus características clínicas y patofisiológicas, las acidosis tubulares se clasifican en tres tipos principales: Proximal o tipo 2, distal o tipo 1 también conocida como clásica e hipercalémica o tipo 4. La ATR tipo 3 o de tipo combinado (proximal y distal) es la manifestación de ATR distal durante la infancia y no representa una entidad clínica diferente, por lo cual, el uso de este término (ATR tipo 3) se ha abandonado (84, 85). Debe sospecharse ATR en todo paciente con acidosis metabólica hiperclorémica, sin evidencia de pérdidas gastrointestinales y que no ha ingerido ningún tipo de ácido ni está recibiendo acetazolamida. En estos pacientes debe calcularse el la carga neta urinaria o el GAP de osmolaridad urinaria, si fuera necesario. Si la carga neta de la orina es negativo o el GAP de osmolaridad urinaria mayor de 100 mmol/L, hay que sospechar que el problema es extrarrenal o acidosis tubular proximal. Si la carga neta urinaria es positiva y el GAP de osmolaridad urinaria menor de 100 mmol/L puede sospecharse un defecto en la acidificación (acidosis tubular distal) (86).

www.medilibros.com

Acidosis tubular renal proximal o tipo 2: Está causada por defecto en la reabsorción de bicarbonato. Bajo circunstancias normales todo el bicarbonato filtrado es reabsorbido, la mayoría de éste a nivel del túbulo proximal. Cuando la concentración de bicarbonato en el plasma excede el umbral renal (22 mmol/L en niños, 25-26 mmol/L en adultos), la reabsorción de bicarbonato comienza a disminuir y el bicarbonato es excretado en la orina lo que disminuye su concentración en plasma gradualmente. En los pacientes con acidosis tubular renal de tipo proximal hay una disminución en el umbral renal para bicarbonato lo que hace que lo pierdan masivamente por orina. Estos pacientes no pierden su capacidad para acidificar la orina (35, 67). ATR proximal puede ser consecuencia de un defecto aislado, pero en la mayoría de los casos ocurre en asociación con una disfunción generalizada del túbulo proximal (síndrome

de Fanconi) que se manifiesta con glucosuria, aminoaciduria, uricosuria y fosfaturia. La forma aislada puede ser hereditaria o esporádica. La hereditaria es persistente y se describe una forma autosómica dominante y una forma autosómica recesiva que se asocia con anomalías oculares cuya mutación se ha localizado en el cotransportador de Na^+-HCO_3^- en la membrana basolateral del túbulo proximal (3). La forma esporádica es transitoria y por lo general mejora entre los 3 y 5 años de edad. El retraso en el crecimiento en estos niños es muy característico, pero responde dramáticamente al tratamiento con agentes alcalinizantes (38, 86). La forma secundaria también puede ser primaria (genética o esporádica) o asociada con múltiples desórdenes como cistinosis, síndrome de Lowe, intolerancia a la fructosa, galactosemia, tirosinemia, enfermedad de Wilson, síndrome nefrótico, Sjogren, amiloidosis, hiperparatiroidismo, síndrome de Leigh, osteopetrosis, tetralogía de Fallot o uso de medicamentos como la ifosfamida y los aminoglucósidos (20, 67, 87). Estos pacientes se presentan con acidosis metabólica hiperclorémica, un pH ácido en orina e hipocalemia. Usualmente no tienen nefrolitiasis ni nefrocalcinosis pero la mayoría desarrolla anomalías óseas como raquitismo u osteopenia en adultos (38).

El tratamiento requiere la administración de agentes alcalinizantes (bicarbonato o citrato) para reemplazar las pérdidas. Usualmente se requieren altas dosis (10-20 mEq/kg/día). Es importante dividir el total en dosis frecuentes, al menos 4 veces al día. Algunos necesitan suplementos de potasio y usualmente es necesario administrar suplementos de vitamina D y fósforo. En las formas muy severas puede ser necesario administrar diuréticos, la hidroclorotiazida parece ser el más efectivo (1,5-2 mg/kg/día) pero puede empeorar la hipocalemia (32, 85, 86).

Acidosis tubular distal o tipo 1: También conocida como clásica, se caracteriza por incapacidad para acidificar la orina. Estos pacientes presentan acidosis metabólica hiperclorémica, hipocalemia e incapacidad para disminuir el pH urinario por debajo de 5,5 como respuesta a acidemia. El diagnóstico consiste en demostrar una disminución en la excreción de amonio en orina, usualmente evidenciado por una carga neta en orina positivo o un GAP de osmolaridad urinaria bajo. Aunque la reabsorción de bicarbonato es normal en estos pacientes, debido al pH alcalino de la orina van a tener algún grado de bicarbonaturia leve. Estas anomalías sugieren un defecto a nivel de las bombas de protones del ducto colector (H^+-ATPasa, H^+/K^+-ATPasa).

Aunque puede ser secundaria a medicamentos o enfermedades sistémicas, en niños esta patología casi siempre es primaria, ya sea esporádico, autosómico dominante o recesivo. Se han identificado varias mutaciones en las bombas transportadoras del ducto colector siendo las más importantes la de la subunidad 1 de la H^+-ATPasa en la posición 2p13 asociada con la forma autosómica recesiva con sordera y la mutación de la subunidad 116-kD de la H^+-ATPasa en la posición 7q33-34 que se asocia con la forma autosómica recesiva sin sordera. La forma autosómica dominante es producto de una mutación del gen AE1 (intercambiador HCO_3^-/Cl^-). La clínica se manifiesta como retraso en el crecimiento, poliuria, hipercalciuria, hipocalemia, hipocitraturia, urolitiasis y nefrocalcinosis (78). Sin tratamiento, la nefrocalcinosis puede llevar a insuficiencia renal crónica. El tratamiento consiste en administrar agentes alcalinizantes en cantidades suficientes para neutralizar la producción normal de ácido del organismo, 2-5 mmol/kg/día de citrato de potasio o bicarbonato en los niños menores de un año y 1- mmol/kg/día en niños mayores (19, 38, 67, 86, 89).

Acidosis tubular hipercalémica o tipo 4: La característica principal de estos pacientes es acidosis hiperclorémica con hipercalemia en grado desproporcionado para la disminución en la filtración glomerular. Por lo general, la función renal está comprometida. Normalmente la hipercalemia produce caliuresis. En los pacientes con ATR tipo 4 hay una respuesta renal inadecuada a la hipercalemia. Esto puede demostrarse calculando el gradiente transtubular de potasio (TTKG):

($[K^+]u$/ $[K^+]plasma$)/(Osm orina/ Osm plasma)

www.mediclibros.com

En los pacientes con daño en la excreción de potasio este valor será bajo (<6). Si la hipercalemia es por causas no renales será alto, 6-10. La mayoría de las veces se asocia con hipo o pseudohipoaldosteronismo, en forma aislada o como parte del cuadro de daño crónico parenquimal. En los niños, la forma más común es el pseudohipoaldosteronismo tipo 1 que se caracteriza por pérdidas aumentadas de sodio, hipercalemia y acidosis metabólica con aumento en la actividad de renina y de la concentración de aldosterona. Existe una forma autosómica dominante con resistencia a la aldosterona en el riñón solamente, que se debe a una mutación en el gen para el receptor de mineralocorticoides (4q31.1) y otra forma autosómica recesiva en la cual hay resistencia a la aldosterona en múltiples órganos como riñón, colon, pulmón, glándulas salivares y sudoríparas, causada por mutación en los genes que codifican para las subunidades del canal de sodio (16p12, 12p13). El pseudohipoaldosteronismo tipo 2 o síndrome de Gordon es una forma autosómica dominante caracterizada por hipertensión, hipercalemia, acidosis metabólica y disminución de la actividad de renina en plasma. Estos pacientes tienen aumento en la reabsorción de NaCl a nivel de la porción gruesa del asa de Henle y el túbulo distal lo que lleva a disminución en la secreción de potasio y H^+. Se han identificado mutaciones en el gen 12p13.3 y 17p11-q21 para las quinazas WNK1 Y WKN4 que probablemente jueguen un importante papel en el metabolismo de los electrolitos al aumentar la conductividad para cloro (23, 47, 111). Estos pacientes presentan con acidosis hipercalémica desde el período neonatal y luego desarrollan hipertensión (48).

El tratamiento depende de la causa de base, siempre teniendo en cuenta que se deben evitar los medicamentos que produzcan retención de potasio, así como llevar una dieta baja en este. Es importante tratar la hipercalemia pues se ha visto que esto mejora la amoniogénesis y excreción de amonio, y por lo tanto la acidosis. La terapia con fludrocortisona en combinación con un diurético de asa como furosemida es de utilidad en los pacientes con hipoaldosteronismo hiporeninémico y algunos pacientes necesitan también administración de agentes alacalinizantes. Los pacientes con pseudohipoaldosteronismo tipo 1 requieren de ingesta aumentada de cloruro de sodio (38, 94). Los pacientes con el síndrome de Gordon son tratados con diuréticos tiazidas o furosemida (95).

OTRAS CAUSAS DE HIPERCLOREMIA Y ACIDOSIS METABÓLICA

Como ya mencionamos, la diarrea y las acidosis tubulares constituyen las dos causas más comunes de acidosis metabólica hiperclorémica. A continuación discutiremos otras causas menos comunes, pero igualmente importantes.

Insuficiencia renal temprana es una causa bastante común de acidosis metabólica. Sin embargo, esta es de tipo hiperclorémica solamente en estadios tempranos, convirtiéndose a una acidosis metabólica con GAP de aniones elevado cuando la insuficiencia renal está más avanzada.

Derivaciones urinario-intestinales, como ureterosigmoidostomía y ureteroileostomía se asocian comúnmente a hipercloremia. Cuando segmentos intestinales se ponen en contacto con orina secretan sodio y bicarbonato y reabsorben amonio, H^+ y cloro.

Administración de ácidos, como en las soluciones de hiperalimentación parenteral con aminoácidos sintéticos, producen acidosis hiperclorémica al producir un aumento en la producción de ácido endógeno producto del metabolismo de los aminoácidos. Los pacientes con insuficiencia renal son más susceptibles a este disturbio. El uso de acetato a la solución de hiperalimentación puede prevenir el desarrollo de acidosis.

Medicamentos como la colestiramina, que intercambia su cloro por el bicarbonato endógeno; el cloruro de calcio (agente acidificante), sulfato de magnesio (diarrea), y los inhibidores de anhidrasa carbónica (acetazolamida, topiramato) pueden producir hipercloremia con acidosis metabólica.

Poshipocapnia se refiere al período de recuperación luego de una alcalosis respiratoria. En este caso la compensación renal consiste en disminución de la reabsorción de bicarbonato y

www.medilibros.com

por lo tanto disminución del bicarbonato plasmático. Cuando el estímulo para la hiperventilación es corregido, su mecanismo compensador renal persiste por varios días produciendo una disminución del bicarbonato en plasma y acidosis metabólica hiperclorémica.

Recuperación de cetoacidosis diabética es la fase cuando el paciente ha podido excretar los cetoácidos en la orina, pero persiste con un nivel de bicarbonato sérico bajo y el cloro aumenta.

Inhalación de tolueno se produce por la inhalación de pintura y pegantes. El mecanismo exacto no se conoce pero se cree que podría ser por inducción de acidosis tubular distal. Otra posible explicación sería por el metabolismo de tolueno a hipurato, en el cual se genera un protón y el anión orgánico se excreta en la orina como sales de sodio o potasio (22, 106).

Post infusión de solución salina se refiere al período que sigue la administración de grandes volúmenes de solución salina, sin bicarbonato. La explicación clásica es dilución del bicarbonato sérico. Esto ha sido bastante cuestionado en los últimos años, siendo el principal argumento que no es lógico pensar que la "dilución" afecte preferencialmente al bicarbonato y no al CO_2. La explicación más sencilla para este tipo de acidosis sería que el paciente está recibiendo grandes cantidades de cloro. Analizándolo desde el punto de vista de la diferencia de iones fuertes, la solución salina al 0,9% disminuye la diferencia de iones fuertes y por lo tanto produce acidosis (38, 46, 71, 103, 106).

HIPOCLOREMIA

Hipocloremia se define como niveles de cloro en suero por debajo de 98mE/L para neonatos, niños y adultos (73). Las causas más comunes de hipocloremia en pacientes agudamente enfermos son: dilucional, pérdidas gastrointestinales, pérdidas por riñón (diuréticos), acidosis respiratoria crónica, hipocalemia y terapia con esteroides. El cloro es uno de los mayores determinantes del estado ácido-base en los pacientes críticamente enfermos siendo los niveles bajos de cloro la causa más común de alcalosis metabólica. Este es uno de los trastornos ácido-base más comunes en pacientes hospitalizados (41, 56, 64).

ALCALOSIS METABÓLICA

La alcalosis metabólica es un desorden ácido-base que se reconoce por aumento del bicarbonato en plasma con aumento en el pH o alcalemia. La respuesta compensatoria normal y rápida va a ser hipoventilación con aumento en la $PaCO_2$. A diferencia de la acidosis metabólica, los pacientes con alcalosis metabólica pueden persistir con alcalosis aun cuando la causa que la produjo ya no exista. Esto ocurre debido a que el riñón continúa reteniendo bicarbonato, ya sea por disminución en la filtración o por aumento en la reabsorción de este asociado al déficit de potasio que ocurre en estos casos.

Cuando se está evaluando un paciente con alcalosis metabólica debe siempre analizarse cuál es la causa de la ganancia de bases o pérdida de ácido y cuáles son los mecanismos renales que están evitando la excreción de bicarbonato. Es importante evaluarse el estado del espacio extracelular, la presión arterial, niveles en plasma y orina de cloro, sodio y potasio así como la actividad de renina en plasma y el pH de la orina. Según los niveles de cloro urinario las alcalosis metabólicas se dividen en dos grupos: clorurosensibles (cloruro en orina < 10mmol/L) y clorurorresistentes (cloruro en orina > 20mmol/L) (33, 43, 56, 64, 103).

ALCALOSIS METABÓLICA CLORUROSENSIBLE

Es la forma más común de alcalosis metabólica y se relaciona con pérdidas extrarrenales de ácido. Los pacientes tienen déficit de cloro con contracción del espacio extracelular e hipocalemia con disminución en la filtración glomerular y/o aumento en la reabsorción proximal de bicarbonato. Lo anterior produce un hiperaldosteronismo hiperreninémico y estimula la secreción de H^+ en el ducto colector. Si la función renal está conservada, van a responder al tratamiento con cloruro de sodio, debido a que aumenta la concentración de cloro en el nefrón distal permitiendo la secreción de bicarbonato en el ducto colector por intercambio de cloru-

ro-bicarbonato. Aunque estos pacientes pueden tener cierto grado de hipocalemia, no es esencial para su corrección administrar potasio. El cloruro puede ser administrado en forma de cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de amonio o clorhidrato de arginina. En casos de extrema gravedad puede administrarse ácido clorhídrico intravenoso en una infusión de 12 horas (1). Cuando todos los demás métodos han fallado puede utilizarse hemodiálisis usando un baño alto en cloruro y bajo en base (33, 43, 64, 103).

A continuación discutiremos las situaciones clínicas más comunes donde podemos encontrar alcalosis clorurosensible.

PÉRDIDAS GÁSTRICAS

El jugo gástrico tiene una alta concentración de HCl. Cuando las pérdidas de éste se ven aumentadas ya sea por vómito o en pacientes conectados a succión gástrica, se produce alcalosis debido a este hidrógeno y cloro que se están perdiendo de forma aumentada y dejando de absorberse como deberían para intercambiarse con el bicarbonato generado durante su producción. Además tienen disminución del espacio extravascular y aumento en la actividad de renina y aldosterona, lo que disminuye la filtración glomerular y aumenta la reabsorción de bicarbonato. Los niveles de sodio, potasio y bicarbonato en orina van a estar aumentados pero el nivel de cloro disminuido ya que el riñón retiene cloro como respuesta a la hipocalemia y disminución del volumen extracelular.

Además del tratamiento con cloruro de sodio, estos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con bloqueadores H2 como ranitidina e inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol que disminuyen la pérdida de ácido (33, 43, 64).

DIURÉTICOS

Las tiazidas y diuréticos de asa producen diuresis de cloro sin bicarbonaturia. Agudamente se produce disminución del espacio extracelular sin afectarse el contenido total de bicarbonato y por lo tanto los niveles en sangre de este aumentan. La compensación renal al detectar estas pérdidas y disminución en el volumen extracelular consiste en aumentar la reabsorción de fluido en el túbulo proximal, el cual es rico en bicarbonato, produciendo alcalosis. En forma crónica hay aumento en las pérdidas de sal y se estimula la secreción de H^+ y K^+ a nivel distal. Además, la disminución en el volumen extracelular estimula también la secreción de renina y aldosterona, esta última acelera la secreción de protones y reabsorción de bicarbonato en el ducto colector. El déficit de potasio que se produce estimula la entrada de protones al espacio intracelular, lo que aumenta la alcalosis (33, 103).

POSTHIPERCAPNEA

Cuando un paciente tiene acidosis respiratoria crónica el riñón compensa aumentando la reabsorción de bicarbonato y la excreción de ácido y cloro. Cuando la $PaCO_2$ elevada se normaliza súbitamente (como cuando el paciente se conecta a ventilación mecánica), la reabsorción de bicarbonato continúa produciendo alcalosis por varios días (107).

www.elibros.com

ADENOMA VELLOSO

La mayoría de las veces producen acidosis metabólica hiperclorémica pero en algunos casos estos tumores pueden secretar grandes cantidades de cloro y producir alcalosis metabólica. También se cree que la causa de la alcalosis podría ser el déficit de potasio asociado a esta condición (43).

FIBROSIS QUÍSTICA

Estos pacientes pueden llegar a tener alcalosis, deshidratación e hiponatremia secundaria a las pérdidas aumentadas de cloro por la piel (81).

DIARREA CONGÉNITA CON ALCALOSIS (CLORIDORREA)

Éste es un desorden autosómico recesivo raro caracterizado por diarrea profusa con altas pérdidas de cloro y H^+. Esto ocurre debido a daño en el mecanismo de intercambio de HCO_3^- /Cl^- en el íleo lo que hace que el cloro no pueda reabsorberse. El intercambiador de Na^+/H^+

promueve la secreción de protones. La respuesta renal compensatoria consiste en aumento en la reabsorción de sodio y agua a expensas de secreción de potasio y protones, produciéndose alcalosis. El tratamiento consiste en dar suplementos de cloruro de potasio y sodio. Los inhibidores de bomba de protones pueden mejorar la diarrea al disminuir la secreción de cloro (2). Infección por cólera produce también una diarrea secretora profusa con pérdida de cloro (13, 33, 43, 103).

ALCALOSIS METABÓLICA CLORURORRESISTENTE

La mayoría de los casos están asociados con exceso de mineralocorticoides e hipocalemia. El cloro urinario de estos pacientes es mayor de 20 mEq/L y no responden al tratamiento con cloruro de sodio.

EXCESO DE MINERALOCORTICOIDES

El exceso de aldosterona y otros mineralocorticoides estimulan la excreción de ácido asociándose con alcalosis metabólica. Esta alcalosis empeora debido al aumento en las pérdidas urinarias de potasio. La aldosterona produce también aumento en la reabsorción de sodio y cloro a nivel del túbulo distal. Los pacientes tienen alcalosis extracelular y acidosis intracelular con déficit de potasio. Los casos de hiperaldosteronismo primario se caracterizan por aumento en la producción de mineralocorticoides que suprime la formación de renina. Los pacientes tienen por lo tanto niveles bajos de renina en plasma, aldosterona alta, hipervolemia e hipertensión. Las causas más comunes son hiperplasia o neoplasia de las glándulas adrenales.

El hiperaldosteronismo secundario ocurre en condiciones en las que los niveles de renina están elevados. La renina estimula la producción de angiotensina II que a su vez estimula la producción de aldosterona por parte de la médula adrenal. Las causas comprenden hipertensión renovascular, hipertensión maligna y acelerada, tumor renal, estenosis de la arteria renal y síndrome de Cushing (33, 43).

SÍNDROMES DE BARTTER Y GITELMAN

Estas entidades clínicas causadas por mutaciones en canales de cloro han sido discutidas previamente en este capítulo.

www.medilib.ir

REFERENCIAS

1. Abouna GM, Veazey PR, Terry DB. Intravenous infusion of hydrochloric acid for treatment of metabolic alkalosis. Surgery 1974; 75: 194–202.
2. Aichbichler BW, Zerr CH, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran JS. Proton-pump inhibition of gastric chloride secretion in congenital chloridorrhea. N Engl J Med 1997; 336: 106–109.
3. Alper SL. Genetic diseases of acid-base transporters. Annu Rev Physiol 2002: 64: 899–923.
4. Alper SL, Darma+n RB, Chernova MN, Dahl NK. The AE gene family of Cl/HCO3 exchangers. J Nephrol 2002; 15 Suppl 5: S41–S53.
5. Alpern RJ, Howlin KJ, Preisig PA. Active and passive components of chloride transport in the rat proximal convolutes tubule. J Clin Invest 1985; 76: 1360–1366.
6. Balasubramanyan N, Havens PL, Hoffman G. Unmeasured ions by the Fenel-Stewart method predicts mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. Crit Care Med 1999; 27: 1577–1581.
7. Bangstad HS: Primary renal tubular dysfunction and short stature in children. Tidsskri Nor Lægeforen 1996; 116: 2006–2008.
8. Barrett KE, Keely SJ. Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regualtory aspects. Annu Rev Physiol 2000; 62: 535–572.
9. Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, MacCardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalaemic alkalosis: A new syndrome. Am J Med 1962; 33: 811–828.
10. Batlle D, Ghanekar H, Jain S, Mitra A. Hereditary distal renal tubular acidosis: new understandings. Annu Rev Med 2001; 52: 471–484.
11. Bettinelli A, Bianchetti MG, Borella P, Volpini E, Metta MG, Basilico E, Selicorni A, Bargellini A, Grassi MR. Genetic heterogenicity in tybular hypomagnesaemia-hypokalaemia with hypocalciuria (Gittelman's syndrome). Miner Electrolyte Metab 1992; 28: 43–51.
12. Bhandari S, Turney JH. The molecular basis of hypokalaemic alkalosis: Bartter's and Gitelman's syndromes. Nephron 1998; 80: 373–379.
13. Bieberdorf FA, Gorden P, Fordtran JS. Pathogenesis of congenital alkalosis with diarrhea: Implications for the physiology of normal ileal electrolyte absorption and secretion. J Clin Invest 1972; 51: 1958–1968.
14. Bold AM, Elias J, Jenner B, Timms P, Bouskill KC. Hypokalaemia presenting with leg pain in Bartter's syndrome . Lancet 1984; 2: 989.
15. Bolino A, Devoto M, Enia G, Zoccali C, Romeo G. A new form of X-linked hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (HPDR II) maps in the Xp11 region. Eur Gen Hum Genet 1993; 1: 269–279.
16. Boettger T, Hubner CA, Maier H, Rust MB, Beck FX, Jentsch TJ. Deafness and renal tubular acidosis in mice lacking the K-Cl co-transporter KCC4. Nature 2002; 416: 874–878.
17. Brown N, Gardner RJ. Lowe syndrome: identification of the carrier state. Birth Defects Orig Artic Ser. 1976; 12: 579–595.

18. Burg MB, Orloff J. Control of fluid absorption in the renal proximal tubules. J Clin Invest 1968; 47: 2016-2024.
19. Caldas A, Broyewr M, Dechaux M, Kleinknecht C. Primary distal tubular acidosis in childhood: Clinical study and long-term follow up of 28 patients. J Pediatr-1992; 121: 233-242.
20. Callis L, Castelló F, Fortuny G, Vallo A and Ballabriga A. Effect of hidroclorotiazide on rickets and on renal tubular acidosis in two patients with cystinosis. Helv. Paediatr Acta 1970; 25: 602-619.
21. Calo L, Cantaro S, Rizzolo M, Favaro S, Antonello A, Borsatti A. Endothelin and vascular reactivity in Bartter's syndrome. Nephron 1994; 66: 370-371.
22. Carlisle EJF, Donnelly SM, Vasuvattakul S, Kamel KS, Tobe S, Halperin ML. Glue-sniffing and distal renal tubular acidosis: sticking to the facts. J Am Soc Nephrol 1991; 1: 1019-1027.
23. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rösler A, Mathew PM, Hanukoglu I, Schild L, Lu Y, Shimkets RA, Nelson-Williams C, Rossier BC, Lifton RP. Mutations of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. Nat Genet 1996; 12: 248-253.
24. Charnas LR, Bernardini I, Rader D, Hoeg JM, Gahl WA. Clinical and laboratory findings in the oculocerebrorenal syndrome of Lowe, with special reference to growth and renal function. N Engl J Med 1991; 324: 1318-1325.
25. Chen PY, Illsley NP, Verkman AS. Renal brush-border chloride transport mechanisms characterized using a fluorescent indicator. Am J Physiol 1988; 254 (Renal, Fluid, Electrolyte Physiol 23): F114-F120.
26. Colussi G, Rombola G, De Ferrari ME, Macaluso M, Minetti L. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gittelman's syndrome. Am J Nephrol 1994; 14: 127-135.
27. Constanzo L. Acid-Base physiology. Physiology 2002; 7: 275-299.
28. Delaney VB, Oliver JF, Simms M, Costello J, Bourke E. Bartter's syndrome: Physiological and pharmacological studies. Q J Med 1981; 50: 213-232.
29. Dent CE, Friedman M. Hypocalcuric rickets associated with renal tubular damage. Arch Dis Child 1964; 39: 240-249.
30. Devuyst O, Guggino WB. Chloride channels in the kidney: lessons learned from knockout animals. Am J Physio 2002 (Renal Physiol) 283: F1176-F1191.
31. Diezi J, Michoud P, Aceves J, Giebisch G. Micropuncture study of electrolyte transport across papillary collecting duct of the rat. Am J Physiol 1973; 224: 623-634.
32. Donckerwolcke RA, Van Stekelenburg GJ, and Tiddens HA. Therapy of bicarbonate-losing renal tubular acidosis. Arch Dis Child 1970; 45: 774-779.
33. DuBose TD Jr. Acid-Base disorders. In The Kidney, Brenner & Rector's eds.7Th edition. Elsevier, 2004.
34. DuBose TD, Seldin DW, Kokko JP. Segmental chloride reabsorption in the rat nephron as a function of load. Am J Physiol 1978; 234 (Renal Physiol 3): F97-F105.
35. Edelmann CM Jr, Houston IB, Rodriguez Soriano J, Boichis H, Stark H. Renal excretion of hydrogen ion in children with idiopathic growth retardation. J Pediatr 1968; 72: 443-451.
36. Ellison DH, Velazquez H, Wright FS. Thiazide-sensitive sodium chloride cotransport in early distal tubule. Am J Physiol (Renal Fluid Electrolyte Physiol) 1987; 253: F546-F554.
37. Eveloff J, Warnock DG. K-Cl transport systems in rabbit renal basolateral membrane vesicles. Am J Physiol 1987; 252 (Renal, Fluid, Electrolyte Physiol 21): F883-F889.
38. Finkel KW, DuBose TD Jr. Metabolic acidosis. In Acid-Base and electrolyte disorders, DuBose & Hamm eds. 2002.
39 Frattini A, Pangrazio A, Susani L, Sobacchi C, Mirolo M, Abinun M, Andolina M, Flanagan A, Horwitz EM, Mihci E, Notarangelo LD, Ramenghi U, Teti A, Van Hove J, Vujic D, Young T, Albertini A, Orchard PJ, Vezzoni P, Villa A. Chloride channel CLCN7 mutation are responsible for severe recessive, dominant and intermediate osteopetrosis. J Bone Miner Res 2003; 18: 1740-1747.
40. Frymoyer PA, Scheinman SJ, Dunham PB, Jones DB, Hueber P, Schroeder ET. X-linked recessive nephrolithiasis with renal failure. N Engl J Med 1991; 325: 681-686.
41. Funk GC, Doberer D, Heinze G, Madl C, Holzinger U, Schneeweiss B. Changes of serum chloride and metabolic acid-base state in critical illness. Anaesthesia 2004; 59: 1111-1115.
42. Gabow PA. Disorders Associated with an altered anion gap. Kidney Int 1985; 27: 472-483.
43. Galla JH. Metabolic alkalosis. In Acid-Base and electrolyte disorders. DuBose & Hamm eds, 2002.
44. Gamba G. Molecular physiology and pathophysiology of electroneutral cation-chloride cotransporters. Physiol Rev 2005; 85: 423-493.
45. Gamba G, Saltzberg SN, Lombardi M, Miyanoshita A, Lytton J, Hediger MA, Heber SC. Primary structure and functional expression of a cDNA encoding the thiazide sensitive, electroneutral sodium-chloride cotransporter. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 2749-2753.
46. Gauthier P. M., Szerlip H. M. Metabolic acidosis in the intensive care unit. Critical Care Clinics. Crit Care Clin. 2002; 18: 289-308.
47. Geller DS, Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Schiffer S, Bayer M, Chang SS, Lifton RP. Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohipoaldosteronism type 1. Nature genet 1988; 19: 279-281.
48. Gereda JE, Bonilla-Felix M, Kalil B, Dewitt SJ. Neonatal presentation of Gordon syndrome. J Pediatr 1996; 129: 615-617.
49. Gill JR. Bartter's syndrome. Annu Rev Med 1980; 31: 405-419.
50. Gill JR Jr, Frolich JC, Bowden RE, Taylor AA, Keiser HR, Seyberth HW, Oates JA, Bartter FC. Bartter's syndrome: A disorder characterized by high urinary prostaglandins and a dependency of hyperrenineaemia on prostaglandin synthesis. Am J Med 1976; 61: 43-51.
51. Gillen CM, Brill S, Payne JA, Forbush B III. Molecular cloning and functional expression of the K-Cl cotransporter from rabbit, rat, human. A new member of the cation-chloride cotransporter family. J Biol Chem 1996; 271: 16237-16244.
52. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG: A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. Trans Assoc Am Phisicians 1966; 79: 221-235.
53. Hall DA, Varney DM. Effect of vasopressin on electrical potential difference and chloride transport in mouse medullary ascending limbs of Henle's loop. J Clin Invest 1980; 66: 792-802.
54. Hanley MJ, Kokko JP, Gross JB, Jacobson HR. An electrophysiologic study of the cortical collecting duct of the rabbit. Kidney Int 1980; 17: 74-81.
55. Hebert SC, Bartter syndrome, Curr Opin Nephrol Hypertens 2003; 12: 527-532.
56. Hodgkin JE, Soeprono FF, Chan DM. Incidence of metabolic alkalemia in hospitalized patients. Crit Care Med 1989; 8: 725-728.
57. Imai M. Effect of bumetanide and furosemide on the thick ascending limb of Henle's loop of rabbits and rats perfused in vitro. Eur J Pharmacol 1977; 41: 409-416.
58. Imai M, Kokko JP. Sodium, chlorate, urea, and water transport in the thin ascending limb of Henle. J Clin Invest 1974; 53: 393-402.
59. Imbert-Teboul M, Chabardes D, Montegut M, Clique A, Morel F. Vasopressin-dependent adenylate cyclase activities in the rat kidney medulla: evidence for two separate sites of action. Endocrinology 1978; 102: 1254-1261.
60. Ives HE, Chen PY, Verkamn AS. Mechanism of coupling between Cl- and OH- transport in renal brush-border

www.medilibros.com

membranes. Biochem Biophys Acta 1986; 863: 91-100.
61. Iwata F, Hanawa Y, Takashima H: Chronic hypomagnesaemia and hypokalaemia due to renal wasting in siblings. Acta Paediatr Jpn 1993; 35: 252-257.
62. Jentsch TJ, Maritzen T, Zdenik AA. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. J Clin Invest 2005; 115: 2039-2046.
63. Karet F. Inherited distal renal tubular acidosis. J Am Soc Neprh 2002; 13: 2178-2184.
64. Koch SM, Taylor RW. Chloride in intensive care medicine. Crit Care Med. 1992; 147: 227-240.
65. Krieg RJ Jr, Santos F, Chan JC: Growth hormone, insulin like growth factor and the kidney (editorial review). Kidney Int 1995; 48: 321-336.
66. Lang F, Busch GL, Ritter M, Volkl H, Waldegger S, Gulbins E, Haussinger D. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. Physiol Rev 1998; 78: 247-306.
67. Leaf, A. The Syndrome of Osteomalacia, Renal Glucosuria, Amino Aciduria, and Increased Phosphate Clearance (The Fanconi Syndrome). In J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, and D.S. Fredrickson (eds), The metabolic Basis of Inherited Disease (2nd ed). New York: McGraw-Hill, 1966.
68. Makela S, Kere J, Holmberg C, Hoglund P. SLC26A3 mutations in congenital chloride diarrhea. Hum Mutat 2002; 20: 425-438.
69. Mastroianni N, Bettinelli A, Bettinelli A, Bianchetti M, Colussi G, DeFusco M, Sereni F, Ballabio A, Casari G. Novel molecular variants of the Na-Cl cotransporter gene are responsible for Gitelman syndrome. Am J Hum Genet 1996; 59: 1019-1026.
70. Mastroianni N, DeFusco M, Zollo M, Arrigo G, Zuffardi O, Bettinelli A, Ballabio A, Casari G. Molecular cloning, expression, pattern, and chromosomal localization of the human Na-Cl thiazide-sensitive cotransporter (SLC12A3). Genomics 1996; 35: 486-493.
71. Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J. Crystal-loid strong ion difference determines metabolic acid-base change during in vitro hemodilution. Crit Care Med. 2002; 30: 157-160.
72. Defining acidosis in postoperative cardiac patients using Stewart's method of strong ion diference. Pediatr Crit Care Med. 2004; 5: 240-245.
73. Nechyba C. Blood chemistries and body fluids. The Harriet Lane Handbook 2002.
74. Nivet H, Rolland JC, Lebranchu Y, Dray F, Benatre A, Drucker J, Grenier B, Bagros P. Bartter's syndrome: Seven cases in siblings, hypothesis of mild forms. Nouv Pressc Med 1980; 9: 1 287-1290.
75. Nussbaum RL, Suchy SF: The oculocerebrorenal syndrome of Lowe (Lowe syndrome). In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill 2001; 6257-6266.
76. Onseca V, Havard CVWH: Electrolyte disturbances and cardiac failure with hypomagnesaemia in anorexia nervosa. Br Med J 1985; 29: 1680-1682.
77. Payne JA, Forbush B III. Alternatively spliced isoforms of the putative renal Na-K-Cl cotransporter are differentially distributed within the rabbit kidney. Proc Natl Acad Sci (USA) 1994; 91: 4544-4548.
78. Peces R. Long-term follow-up in distal renal tubular acidosis with sensorneural deafness. Pediatr Nephrol. 2000; 5: 63-65.
79. Quilty JA, Li J, Reithmeier RA. Impaired trafficking of distal renal tubular acidosis mutants of the human kidney anion exchanger kAE1. Am J Physiol Renal Physiol 2002; 282: F810-F820.
80. Rector FC Jr. Sodium, bicarbonate and chloride reabsorption by the proximal tubule. Am J Physiol 1983; 244 (Renal Fluid and Electrolytes 13): F461-F471.
81. Reeves WB, Winters CJ, Zimniak L, Andreoli TE. Epithelial chloride channels, from kidney to airway cells. Adv Nephrol Necker Hosp 1994; 23: 177-190.
82. Rehm M, Conzen PF, Peter K, Finstere U. The Stewart model "modern" approach to the interpretation of the acid-base metabolism. Anaesthesist 2004; 53: 343-357.
83. Rodríguez-Pereira R, van Wersch J. Inheritance of Bartter's syndrome. Am J Med Genet 1983; 15: 79 - 84
84. Rodriguez-Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis from functional to molecular studies. Pediatr Nephrol 2000; 14: 1121-1136.
85. Rodríguez-Soriano, J. Renal Tubular Acidosis. Metabolic Inherited disease (2nd ed). New York: McGraw-Hill 1966; 995-1012.
86. Rodriguez-Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2160-2170.
87. Rodriguez-Soriano J. Tubular disorders of electrolyte regulation. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P eds. Pediatric Nephrology, Lippincott Williams and Wilkins 2004.
88. Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Aguirre M. Bone mineral density and bone turnover in patients with Bartter syndrome. Pediatr Nephrol. 2005; 20: 1120-1125.
89. Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G, Oliveros R. Natural history of primary distal renal tubular acidosis treated since infancy. J Pediatr .1982; 101: 669-676.
90. Rudin A: Bartter's syndrome: A review of 28 patients followed for ten years. Acta Med Scand 1988; 224: 165-171.
91. Rudin A, Bosaeus I, Hessov I. Total body potassium, skeletal muscle potassium and magnesium in patients with Bartter's syndrome. Scand J Clin Lab Invest 1990; 50: 273-277.
92. Sasaki S, Yoshiyama N. Interaction of chloride and bicarbonate transport across the basolateral membrane of rabbit proximal staright tubule. J Clin Invest 1988; 81: 1004-1011.
93. Schwartz WB, and Relman, A. S. Acidosis in renal disease. N. Engl. J. Med 1957; 256: 1184.
94. Sebastian A, Schambelan M, Lindenfeld S, Morris RC. Amelioration of hyperchloremic acidosis with fludrocortisone therapy in hyporeninemic hypoaldosteronism. N Eng J Med 1977; 297: 576-583.
95. Sebastian A, Schambelan M, Sutton JM. Amelioration of hyperchloremic acidosis with furosemide therapy in patients with chronic renal insufficiency and type 4 renal tubular acidosis. Am J Nephrol1984; 4: 287-300.
96. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, Di Pietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. Nature Genet 1996; 13: 183-188.
97. Simon DB, Karet FE, Rudin A. The molecular basis of inherited hypokalaemic alkalosis: Bartter's and Gittelman's syndromes (abstract). J Am Soc Nephrol 1996; 7: 1623.
98. Simon DB, Nelson-Williams C, Johnson-Bia M, Ellison D, Karet FE, Morey-Molina A, Vaara I, Iwata F, Cushner HM, Koolen M, Gianza FJ, Gitelman HJ, Lifton RP. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations inthe thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. Nature Genet 1996; 12: 24-30.
99. Simonopoulus AP. Growth characteristics in patients with Bartter syndrome. Nephron 1979; 23: 130-135.
100. Smilde TJ, Haverman JF, Schipper P, Hermus AR, van Liebergen FJ, Jansen JL, Kloppenborg PW, Koolen MI. Familial hypokalaemia/hypomagnesaemia and chondrocalcinosis. J Rheumatol 1994; 21: 1515-1519.
101. Stahl MM, Vaara I, Hedner P, Ekman R. Vasoactive peptides in Bartter's syndrome. Eur J Clin Invest 1993; 23: 80-83.
102. Stein JH. The pathogenetic spectrum of Bartter's syndrome. Kidney Int 1985; 28: 85-93.

www.medilibros.com

103. Sterns RH. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disturbances. J Am Soc Nephrol 2003; 2: 1-33.
104. Stokes JB. Effect of prostaglandin E2 on chloride transport across the rabbit thick ascending limb of Henle. Selective inhibition of the modularly portion. J Clin Invest 1979; 64: 495-502.
105. Stewart P. How to understand acid-base, Elsevier North Holland, Inc 1981.
106. Taher S, Anderson R, McCartney R, Popovtzer M, Schrier R. Renal tubular acidosis associated with toluene sniffing. N Engl J Med .1974; 290: 765-768.
107. Turino GM, Goldring RM, Heinemann HO. Renal response to mechanical ventilation in patients with chronic hypercapnia. Am J Med 1974; 56: 151-161.
108. Waldegger S, Jentsch TJ. From Tonus to Tonicity: Physiology of CLC Chloride Channels. J American Soc Nephrology 2000; 11: 1331-1339.
109. Walker AM, Bott PA, Oliver J, MacDowell MC. The collection and analysis of fluid from single nephrons of the mammalian kidney. Am J Physiol 1941; 134: 580-595.
110. Wangemann PM, Wittner A, DiStefano A, Englert HC, Lang HJ, Schlatter E, Greger R. Cl- channel blockers in the thick ascending limb of the loop of Henle. Pflugers Arch 1986; 407: S128-S141.
111. Wilson FH, Disse-Nicomede S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Dessitter I. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. Science 2001; 293: 1107-1112.

FISIOLOGÍA DEL CALCIO

26

Paola Durán Ventura, MD; Mauricio Coll Barrios, MD

INTRODUCCIÓN

El calcio extracelular y el fósforo tienen límites de solubilidad muy cercanos, por lo cual su concentración debe estar bajo un estricto control con el fin de evitar precipitación de cristales de fosfato de calcio en los tejidos. Su homeostasis está íntimamente ligada, sin embargo, su análisis merece capítulos diferentes. En este capítulo nos referiremos únicamente a la fisiología del calcio.

El equilibrio del calcio y del fósforo se mantiene gracias a una regulación finamente integrada de 3 mecanismos principales:

1. Absorción intestinal
2. Reabsorción del filtrado glomerular
3. Movilización esquelética.

Su principal regulación está dada por la hormona paratiroidea o parathormona (PTH). El objetivo de la homeostasis del calcio es mantener el calcio ionizado en niveles adecuados y al mismo tiempo lograr la integridad esquelética a largo plazo (1).

GENERALIDADES DEL CALCIO

El calcio es un metal divalente cuyo número atómico es 20 y su peso atómico 40.08. Existen seis isótopos naturales. Es el quinto elemento más abundante en la corteza terrestre y en el cuerpo humano (2).

En el cuerpo el calcio total se encuentra dividido en tres fracciones:

1. Calcio ionizado (50%)
2. Calcio unido a proteínas (40%)
3. Calcio unido a moléculas difundibles como citrato, bicarbonato y fosfato, por ejemplo (10%).

La fracción activa es la ionizada. El calcio unido a moléculas difundibles no varía en forma significante (1); pero el calcio unido a proteínas, principalmente a la albúmina, sí varía de forma importante. Por lo tanto se debe recordar que siempre que no se pueda medir el calcio ionizado se debe medir el calcio total y la albúmina para tener una medida precisa y confiable. Si la albúmina plasmática disminuye al 50% el calcio total disminuye en 20%.

[*Corrección de calcio para albúmina:* el calcio total sérico disminuye 0, mg/dl por cada 1,0 g/dl que disminuya la concentración sérica de albúmina).

En condiciones normales en niños, el calcio total normal es de 8,8-10,4 mg/dl (2,2-2,6 nmmol/L) y el calcio ionizado es aproximadamente la mitad del calcio normal es decir que se mantiene entre 4 y 5 mg/dl (1,2 mmol/L).

Menos del 1% del calcio corporal total se encuentra en el líquido extracelular, igualmente un 1% está en la mitocondria y el porcentaje restante en el esqueleto y en los dientes. El movimiento de los iones de calcio al espacio intracelular, la filtración glomerular renal y el recambio óseo crean un ciclo dinámico en circulación permanente durante las 24 hrs del día.

El calcio ionizado está en equilibrio con el calcio unido a proteínas. Este equilibrio es PH dependiente, cuando disminuye el PH disminuye la unión del calcio a las proteínas y aumenta el calcio ionizado. Cuando se corrige el PH, es decir que se aumenta, incrementa la unión de calcio a proteínas y disminuye el calcio ionizado sin cambios en la concentración total de calcio (3). En otras palabras, la concentración de calcio disminuye en alcalosis aguda y aumenta en acidosis aguda (4).

www.medilibros.com

FUNCIONES

El ión calcio tiene un rol *fundamental* en varios procesos biológicos. No solamente es esencial en la formación adecuada de osteoide para la mineralización ósea a largo plazo sino que *minuto a minuto* cumple un rol vital en varios procesos intra e intercelulares. Entre ellos podemos enumerar:

- Activación de procesos enzimáticos que requieren calcio específicamente (como lipasa, amilasa y tromboplastina)
- Secreción de algunas hormonas no relacionadas con la regulación del calcio como son la insulina y el glucagón
- Excitabilidad neuronal y del sistema de conducción cardiaco por medio del calcio intracelular
- Contractilidad muscular
- La función de varias membranas celulares y organelas están reguladas por la concentración de calcio a su alrededor
- La secreción del contenido vesicular en el medio intracelular u organelas o en las sinapsis
- Coagulación sanguínea y agregación plaquetaria
- Secreción acida gástrica
- Adherencia celular
- El calcio ionizado es la fracción del calcio que cruza la placenta de la madre al feto.

El calcio, como un factor integral en estos importantes procesos, requiere que el control de su concentración en el suero sea *absoluto*, para mantener la concentración del calcio ionizado en sus límites normales, los cuales son bastante estrechos.

HOMEOSTASIS DEL CALCIO

La concentración final de calcio ionizado se mantiene en límites normales por la integración de los mecanismos que lo regulan:

- La ingesta de calcio en la dieta
- La absorción intestinal
- La extracción del espacio extracelular al hueso
- La resorción ósea
- La filtración glomerular del calcio al nefrón y posterior reabsorción tubular de calcio al espacio extracelular.

A continuación veremos en detalle cómo se realiza esta regulación en cada uno de los órganos involucrados: intestino, hueso y riñón.

A NIVEL INTESTINAL

Aproximadamente de 1.000 mg ingeridos en el día se absorben 35% (350 mgs) y luego son excretados. De éstos, 150 mgs son secretados en el tracto gastrointestinal y los 200 mgs restantes se excretan en la orina (4).

Hay gran variabilidad en el porcentaje de calcio que se absorbe en el tracto gastrointestinal. Esta absorción se afecta por las sales insolubles de calcio que se forman a nivel intraluminal intestinal cuando se ingieren grandes cantidades de fosfato, fitatos y otros aniones que interfieren con la absorción. La eficacia de la absorción varía entre un 10 a 40% y es proporcional a la disponibilidad del calcio en la dieta (5). Cuando se ingieren pequeñas cantidades aumenta el porcentaje de absorción y cuando las cantidades son abundantes el porcentaje es menor. Esta variación en la absorción es no lineal como una forma de mantener la cantidad absorbida frente a variaciones en la ingesta (6).

El mayor mecanismo regulador para prevenir la hipercalcemia es la absorción gastrointestinal. Si se absorbiera el calcio gastrointestinal ilimitadamente sería necesario que la formación de masa ósea o la excreción renal de calcio fueran los mecanismos reguladores para mantener el calcio ionizado en sus límites estrechos. Sin embargo, sabemos que la formación de masa ósea es limitada aún en los períodos de mayor crecimiento y el aumento de la concentración urinaria de calcio puede afectar el parénquima renal.

MECANISMO DE ABSORCIÓN INTESTINAL

El calcio se absorbe principalmente en el duodeno y yeyuno superior. El mecanismo de absorción es tanto dependiente de energía como pasivo. Al intestino llega el calcio de la dieta y el de las secreciones intestinales. Existe un ciclo de secreción y reabsorción.

www.medilibros.com

En condiciones nutricionales normales la ingesta de calcio es 700 a 900 mg/día de los cuales se absorbe 30 a 35%. Luego ocurren pérdidas intestinales que hacen que la absorción neta sea aproximadamente 200 mg.

Aunque la vitamina D es el *principal* factor para la absorción intestinal, también depende de la disponibilidad de los iones minerales en el lumen intestinal. La cantidad de iones disponibles es afectada por factores locales y otros componentes de la dieta como la ausencia de sales biliares, la presencia de ácidos grasos cuando hay mal absorción, altos contenidos de fibra o fitatos que alteran la relación entre calcio total y ionizado.

Igualmente es necesario el ácido gástrico para promover la disociación del calcio de los componentes aniónicos de la comida o preparaciones terapéuticas.

El calcio disponible se absorbe por tres vías:
1. Transcelular, (saturable)
2. Transporte vesicular de calcio
3. Vía paracelular (no saturable) (8).

Principalmente los dos primeros dependen de vitamina D. La ruta más estudiada es la transcelular la cual consta de tres pasos (7):
a. Entrada de calcio al entericito
b. Transporte a través de la célula
c. Salida a través de la membrana basolateral.

La entrada al entericito es mediada por transporte activo a través de canales de calcio cuya estructura molecular es denominada CaT1 (9). Hay proteínas en el borde en cepillo que se correlacionan con el transporte activo del calcio y que son inducidas por la 1,25 dihidroxivitamina D, como la proteína ligadora de calcio de la membrana intestinal.

En el entericito está la proteína transportadora de calcio intestinal *calbindina* que es vitamina D dependiente (10). Esta proteína une dos iones calcio por molécula. La afinidad de la calbindina por el calcio es cuatro veces mayor que la del borde en cepillo por lo tanto el calcio es transferido a ésta.

El paso del calcio por la superficie antiluminal del entericito, el paso final en la absorción del calcio, es mediado por 1,25 dihidroxivitamina D ya que ésta estimula la bomba ATP dependiente de calcio. La afinidad de la bomba por el calcio es 2,5 veces mayor que a la calbindina.

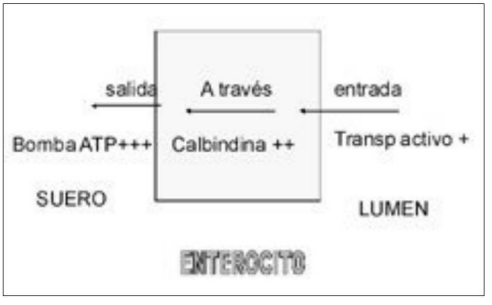


Figura 1. Absorción del calcio transcelular (+ indica afinidad por calcio).

A NIVEL ÓSEO

Recordemos que el 98% del calcio total se encuentra en el esqueleto, donde tiene un rol esencial en la mineralización ósea; y que existen dos tipos de hueso, el trabecular (esponjoso) y el cortical (compacto). El hueso cortical es el 80% del hueso. El hueso trabecular constituye el 20% de la masa esquelética pero realiza el 80% del recambio óseo. De 30 a 40 gms de calcio se movilizan de la sangre hacia el hueso cada día y del hueso a la sangre. Esta transferencia de calcio tiene mayor rapidez en el hueso trabecular que cortical en parte debido a la mayor superficie/volumen que existe en el hueso trabecular (5).

Del calcio del esqueleto, a su vez 99% está localizado en la estructura cristalina de la fase mineral. El 1% restante del calcio óseo es rápidamente intercambiable con el calcio extracelular no óseo que está en equilibrio con el intracelular. El calcio intracelular citosólico está en concentraciones pequeñas de 100 nmol/L, hay un gran gradiente químico, aumentado por el potencial eléctrico negativo que favorece la entrada de calcio a la célula por los canales de calcio. Este gradiente se mantiene por la conductancia limitada de los canales de calcio en reposo y por la salida de calcio al medio extracelular que depende de energía por el inter-

www.medilibros.com

cambio de Ca^{2+}, H^{+}-ATPasa de alta afinidad y el intercambio Na^{+}/Ca^{2+} de baja afinidad (7).

Finalmente, el calcio extracelular es el esencial para la mineralización ósea y para las otras funciones mencionadas.

Durante la infancia y la adolescencia el desarrollo óseo consiste en crecimiento longitudinal, modelación y remodelación.

Modelación es el proceso de formar y esculpir el esqueleto durante el crecimiento. Esto se logra por crecimiento a lo largo de la superficie periosteal y la calcificación de cartílago adyacente a la placa de crecimiento (11). El crecimiento longitudinal del hueso sucede en las placas de crecimiento epifisiario en cada extremo de los huesos largos.

La placa epifisiaria es un tejido altamente organizado que consta de cartílago cuyas células están distribuidas en columnas con distintas zonas reconocibles, a través de las cuales los condrocitos sufren una serie de cambios secuenciales:

a. La zona de reposo que tiene los precondrocitos, actúan como células progenitoras de las zonas inferiores.
b. La zona proliferativa donde los condrocitos de la zona de reposo se dividen rápidamente y forman columnas de células en el eje longitudinal del hueso. Esta zona es la responsable directa del crecimiento longitudinal a través de proliferación celular y síntesis activa de componentes de matriz extracelular (12).
c. La zona hipertrófica, donde los condrocitos se vuelven grandes y redondos y mineralizan la matriz extracelular llegando a tubos longitudinales de cartílago calcificado. Es el estado de diferenciación mas avanzado de las células, su destino final es la muerte celular dando paso a la mineralización endocondral (13).

Debajo de esta zona, los osteoblastos forman una fina capa de osteoide en el cartílago calcificado. Esta área es posteriormente destruida por los osteoclastos y luego los osteoblastos construyen hueso maduro. Es así como la placa de crecimiento cartilaginosa se reemplaza progresivamente por hueso.

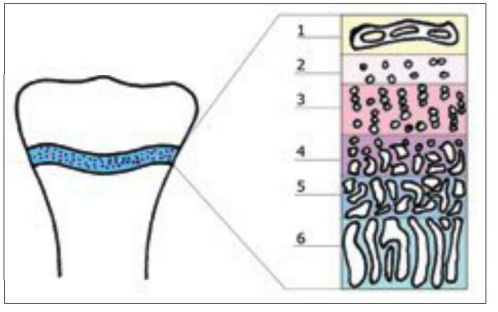


Figura 2. Placa epifisiaria. 1. Epífisis, 2. Zona de reposo, 3. Zona proliferativa, 4. Zona hipertrófica, 5. Zona degenerativa, 6. Zona de osificación.

La remodelación del hueso a diferencia de la modelación y crecimiento, ocurre *durante toda la vida*. Es un proceso constante de resorción y formación ósea. Este recambio óseo es regulado por uso mecánico, hormonas sistémicas y factores locales.

La remodelación ósea ocurre en forma focal en lo que se conoce como unidades de remodelación (figura 3). La remodelación de cada unidad en hueso trabecular dura 3 a 4 meses:

- La resorción ósea inicial por el osteoclasto (15 días)
- Formación de hueso por el osteoblasto (75 a 135 días)
- Mineralización final (10 a 20 días).

En la fase de formación de hueso aparece una línea que marca el límite de resorción ósea y actúa como pegante entre el hueso antiguo y el nuevo (14). El colágeno tipo 1 sintetizado por los osteoblastos forma una estructura tridimensional helicoidal por un cruce entre sus fibrillas, sobre la cual se deposita calcio y fósforo en forma de cristales de hidroxapatita. Esta matriz ósea está igualmente formada por proteoglicanos y glicoproteínas. La secreción del material producido por los osteoblastos es polarizada y se dirige hacia el lado del cartílago (12).La mineralización depende de niveles normales de calcio y fósforo en el líquido extracelular y de la fosfatasa alcalina secretada por los osteoblastos.

www.medilibros.com

Durante el crecimiento y desarrollo, el calcio sérico se debe mantener en límites normales, mientras que al mismo tiempo debe haber un balance de calcio positivo en el hueso ya que sin éste no se logra una adecuada masa ósea adulta o pico de masa ósea. Es decir que, en niños, la formación de hueso debe exceder la destrucción para lograr un aumento de la masa ósea en la infancia y adolescencia. El pico de masa ósea se obtiene en la 2da y 3era década de la vida, está determinado genéticamente pero la disponibilidad de calcio es esencial para lograr el máximo de esta predisposición genética (15).

Para mantener los niveles de calcemia habrá momentos en que se requiera mayor resorción ósea que formación a corto plazo, pero si esta situación se prolonga tendría implicaciones drásticas para la salud ósea. Por lo tanto se requiere de un mecanismo de regulación sofisticado que permita responder a perturbaciones agudas así como a estímulos a largo plazo.

El control hormonal es esencial, muy ligado a los dos tipos principales de células óseas, la formadora de hueso el *osteoblasto* y la destructora el *osteoclasto*, las cuales están unidas de tal manera que la actividad de una invariablemente afecta la de la otra. Es decir que el aumento de la actividad osteoclástica casi siempre es seguido por el aumento de la actividad osteoblástica. Estas células se comunican por mecanismos autocrinos y paracrinos.

La actividad de los osteoclastos y de los osteoblastos esta bajo control hormonal y de citoquinas que se pueden dividir en dos grupos:

1. Aquellas que deben mantener los niveles extracelulares de calcio (PTH, 1,25 hidroxivitamina D, calcitonina) actúan por retroalimentación negativa con los niveles de calcio.
2. Aquellas que influyen en la función celular ósea pero no alteran la homeostasis del calcio sérico (estrógenos, andrógenos, glucocorticoides, hormona tiroidea, hormona de crecimiento).

A NIVEL RENAL

El túbulo renal reabsorbe 100% del calcio filtrado por el glomérulo, 65% se reabsorbe por los túbulos proximales, 25% en el asa de Henle y el resto en el túbulo distal. La gran mayoría ocurre por reabsorción pasiva paracelular.

La taza de transporte de *calcio* es controlada por los cambios en el *gradiente transepitelial*, determinados por la reabsorción de *sodio*. El nivel intracelular de calcio es extremadamente bajo comparado con el filtrado glomerular y la sangre. El calcio luminal entra a la célula por canales de calcio en la membrana apical. Este mecanismo es pasivo pero depende del *gradiente electroquímico* a través de la membrana apical, el cual es dado por el medio intracelular negativo y su baja concentración de calcio. Igualmente la salida de cloro por los canales basolaterales aumenta el gradiente electroquímico (7).

El calcio sale por la membrana basolateral por proceso activo en intercambio por sodio y una bomba de calcio dependiente de ATP.

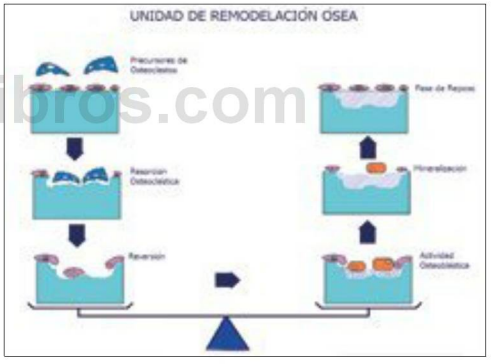


Figura 3.

El efecto estimulatorio en la reabsorción de calcio ocurre principalmente en el nefrón distal activando un sistema hormono-específico de adenilato ciclasa. El proceso proximal es insaturable e íntimamente ligado a la reabsorción de sodio. Por lo tanto los factores que aumentan la llegada de sodio al túbulo distal (alto consumo de sodio y furosemida) llevan a disminución en la absorción de calcio en el túbulo proximal (3).

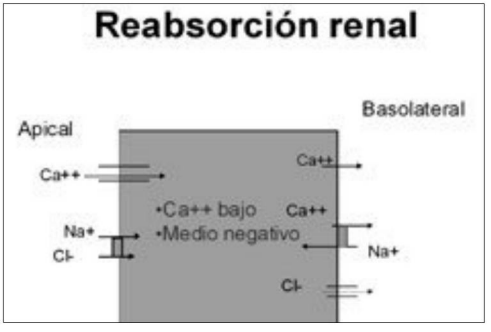


Figura 4.

CONTROL HORMONAL

HORMONA PARATIROIDEA (PTH)

Generalidades

Es un polipéptido secretado por las glándulas paratiroides en respuesta a concentraciones disminuidas de *calcio ionizado* (16). Las paratiroides son cuatro glándulas situadas en la parte anterior del cuello, detrás de la tiroides. Las células principales de la paratiroides tienen tres características vitales para su acción:

a. Secretan rápidamente la hormona almacenada cuando hay estímulo
b. Pueden sintetizar, procesar y almacenar grandes cantidades de PTH
c. Cuando hay estimulación crónica la célula se multiplica.

Es decir que tienen capacidad de adaptación a corto y largo plazo. La PTH es inicialmente sintetizada como preproPTH, luego transformada en proPTH y finalmente en PTH. La PTH tiene 84 a.a pero su actividad está definida por los primeros 34. Una vez liberada la PTH es fragmentada en varios órganos como el hígado y el riñón, por lo tanto circulan en la sangre fragmentos de PTH de diferentes tamaños. Sólo aquellos que tienen los primeros 34 a.a intactos son biológicamente activos.

ACCIÓN

La PTH actúa uniéndose a receptores de membrana, mediados por la enzima adenilato ciclasa para formar AMPcíclico a partir de ATP. La activación de AMP cíclico en las células óseas resulta en aumento de la actividad metabólica de los osteocitos y de los osteoclastos. La liberación de enzimas lisosomales en la solubilización del hueso mineral y liberación de calcio y fósforo en el fluido extracelular. Esta acción de la PTH requiere concentraciones adecuadas de calcitriol (2). Cuando hay leves aumentos de calcio plasmáticos disminuye la PTH. La deficiencia de magnesio inhibe la síntesis y secreción de PTH.

Aumenta la concentración plasmática de calcio de tres maneras:

1. En el hueso aumenta la resorción ósea, para que haya liberación de calcio.
2. Aumenta la absorción intestinal de calcio y fosfato, promoviendo a nivel renal la formación de calcitriol (1, 25 hidroxicolecalciferol) el principal metabolito activo de la vitamina D.
3. Aumenta la reabsorción activa de calcio a nivel renal.

Los principales órganos blanco de la PTH son el hueso y el riñón. Hay receptores de PTH en el *osteoblasto* y en *el túbulo renal*.

A NIVEL RENAL

La PTH controla permanentemente los niveles de calcio ionizado en la sangre y fluidos extracelulares. Su efecto neto es aumentar la reabsorción de calcio y estimular la formación de calcitriol.

La PTH hace poco para controlar el flujo de calcio en los túbulos proximales (7). A este nivel proximal el proceso es insaturable e íntimamente ligado a la reabsorción de sodio. El mayor efecto estimulatorio en la reabsorción de calcio ocurre en el nefrón distal. El calcio luminar (17) entra a la célula por canales de calcio en la membrana apical, existe un *gradiente electroquímico* favorable dado por el medio intracelular negativo y baja concentración de calcio. La PTH aumenta este gradiente electroquímico ya que aumenta la salida de cloro por los canales basolaterales. El calcio sale entonces por la membrana basolateral por proceso

www.medilibros.com

activo en intercambio por sodio y una bomba de calcio dependiente de ATP. Este intercambio de sodio y calcio es aumentado por la PTH (3). A nivel distal la absorción de calcio es saturable, independiente de sodio y sensible a PTH. Es la reabsorción distal la que se ajusta con PTH y el sistema mensajero de calcio parece estar directamente involucrado en la acción de la PTH. Los pacientes normocalcémicos con baja PTH secretan tres veces más calcio que los sujetos normales.

El calcio urinario refleja la reabsorción tubular. La PTH actúa para aumentar el calcio sérico, es decir que el calcio filtrado está aumentado cuando hay exceso de PTH y aunque ésta aumente la reabsorción tubular distal de calcio, el calcio total en la orina probablemente esté aumentado.

La PTH en el riñón también cumple otras funciones que no serán explicadas en tan amplio detalle. Inhibe el transporte de fosfato, estimula la síntesis de 1,25 dihidroxivitamina D aumentando la hidroxilación de 25 hidroxivitamina D y disminuyendo la acción de la 24 hidroxilasa. La PTH también inhibe la reabsorción de sodio, agua, y bicarbonato y estimula la gluconeogénesis en el túbulo proximal (2).

A NIVEL ÓSEO

Es interesante anotar que la PTH estimula la reabsorción del hueso aumentando la actividad y el número de *osteoblastos*. Sin embargo los osteoclastos son las únicas células óseas capaces de secretar calcio de la fase mineral al torrente sanguíneo. En respuesta a la administración de PTH la actividad del osteoclasto maduro aumenta. *No se ha podido demostrar claramente en los osteoclastos la presencia de receptores de gran afinidad para PTH.*

Se había sugerido entonces que la PTH activa los osteoclastos por estímulo del osteoblasto y sus precursores que a su vez estimulan el osteoclasto. Sin embargo, recientemente se ha debatido esta teoría (18) mostrando que la PTH actúa directamente sobre los osteoclastos a través de receptores.

Estudios in vivo han indicado un efecto estimulatorio de la PTH en la formación del hueso. Sugieren que la PTH aumenta la liberación de factores de crecimiento del hueso (19). La PTH se une al osteoblasto e inhibe la síntesis de colágeno tipo 1 y la conversión del precursor de osteoblasto a osteoblasto maduro. Igualmente estimula la secreción de IGF-1 del osteoblasto.

VITAMINA D

Generalidades

La vitamina D se produce en la piel por la acción de la luz ultravioleta en el 7 dehidrocolesterol para producir colecalciferol (20). También está presente en la dieta como colecalciferol o como suplemento calciferol, colecalciferol o ergocalciferol que luego se metabolizan de la misma manera.

Más del 90% de calciferol proviene de la piel y un pequeño porcentaje de la dieta no fortificada. Hay disminución de su producción si disminuye la cantidad de luz ultravioleta ya sea por polución en el medio ambiente o por pobre exposición al sol. La pigmentación de la piel disminuye la producción de calciferol pero no conlleva por sí solo a una deficiencia. La producción de calciferol es autolimitada es decir que la exposición prolongada al sol no produce niveles patológicos.

La vitamina D fue identificada en 1922 por McCollum en John Hopkins y esto llevó a una ley para fortificar la leche con vit D en USA (21).

Specker et al estimaron que 30 minutos por semana de exposición al sol en un infante solo con pañal o 120 minutos por semana en un infante totalmente vestido sin sombrero es necesario para mantener niveles séricos normales de vitamina D (22).

Con el aumento del uso de bloqueadores solares la vitamina D en la dieta se ha vuelto más importante. La vitamina D se absorbe a los linfáticos inicialmente y penetra a la circulación unida a la proteína ligadora de vitamina D. Un 88% circula unida a esta proteína transportadora, 0,03% está libre y el resto unido a albúmina.

El colecalciferol tiene baja potencia biológica y se convierte en el hígado a través del sistema microsomal, por hidroxilación en la posición

www.medilibros.com

25, en 25 hidroxivitamina D (calcidiol), que es fisiológicamente activa en el intestino y en el hueso. La vitamina D se absorbe en la parte superior del intestino delgado facilitado por la presencia de sales biliares (1), pasa a la circulación donde está presente en forma de quilomicrones. Luego es metabolizado por el hígado a 25 hidroxivitamina D.

La 25 hidroxivitamina D es metabolizada en el riñón ya sea al metabolito activo 1-25 dihidroxivitamina D (por 1-alfa hidroxilación) o al metabolito inactivo 24-25 dihidroxivitamina D. La habilidad del riñón para regular cuál metabolito se forma es parte del mecanismo por el cual se regula la homeostasis del calcio. *La síntesis del metabolito activo esta principalmente controlado por los niveles de PTH.*

La disminución del fósforo también conlleva al aumento de calcitriol. Los niveles altos de calcitriol aumentan la secreción de PTH.

Hay una adaptación a la ingesta crónica baja de calcio, aumentando su absorción intestinal por medio del aumento de calcitriol. La vida media del calcitriol es corta por lo tanto sus niveles permiten regulación fina de la absorción intestinal. El daño hepático generalmente no interfiere con la formación de 25 hidroxivitamina D, mientras un leve daño renal puede interferir con 1-25 dihidroxivitamina D.

Sólo 3% de la vitamina D circula libre en la sangre, el resto circula unida a proteína transportadora de vit D y alfa 2 glicoproteína.

ACCIÓN

La vitamina D actúa por intermedio de un receptor intracelular miembro de la familia de receptores de hormonas esteroideas, tiroideas y acido retinoico. Cada uno tiene un dominio para la unión hormonal, un dominio para la unión a DNA y un domino N-Terminal. Una vez se une al receptor citoplasmático el complejo de receptor de vitamina D es transportado al núcleo donde se une a los genes reguladores hormonales del DNA.

La vida media de la 1,25 dihidroxivitamina D es de 6 a 8 hrs. Actúa por unión a un receptor nuclear que regula la transcripción de DNA.

La acción principal (17) es aumentar la disponibilidad del calcio y fósforo para prevenir hipocalcemia. Lo hace por resorción ósea, absorción intestinal y reabsorción tubular de calcio. Los efectos renales e intestinales son probablemente mediados por un aumento de proteína transportadora de calcio, inducido por la unión de la hormona con el receptor. Su acción en hueso si es mediada por PTH.

Lo hace por intermedio de receptores en la glándula paratiroidea, disminuyendo la producción y secreción de PTH. Esta modulación previene una respuesta excesiva de PTH.

A NIVEL INTESTINAL

La 1-25 dihidroxivitamina D actúa en las células intestinales para producir proteína transportadora de calcio que permite el transporte activo del calcio a través de la célula. Se une por proteínas al citoplasma de las células intestinales y es transportada al núcleo. En el núcleo produce aumento de RNA mensajero y una proteína específica ligadora de calcio se expresa en la mucosa. Esta proteína ligadora de calcio aumenta la taza de transferencia de calcio del lumen intestinal a la célula de la mucosa y asiste en el transporte de calcio de la célula de la mucosa al líquido intersticial y finalmente al suero.

Aun cuando hay grandes concentraciones de calcio en el lumen intestinal, en ausencia de calcitriol hay pequeño movimiento de calcio a la célula de la mucosa. Este mecanismo controla la tasa de absorción de calcio y previene absorción excesiva en caso de ingesta aumentada. También aumenta el porcentaje de calcio absorbido en caso de niveles plasmáticos de calcio bajos aún cuando la ingesta sea baja.

A NIVEL PARATIORIDEO

La 1-25 dihidroxivitamina D inhibe la proliferación de las células paratiroideas en medio de cultivo. Disminuye la transcripción de PTH tanto in vivo como in vitro.

A NIVEL ÓSEO

La acción fisiológica en hueso es permitir adecuada concentración de calcio ionizado y fósforo cerca de la matriz ósea para la calcifica-

www.medicinas.com

ción de osteoide. La 1,25 dihidroxivitamina D es un potente estimulador de la resorción ósea que actúa en forma sinérgica con PTH en los osteoclastos para aumentar el calcio serico (1). Es el mayor regulador de la transcripción de las dos proteínas más abundantes en la matriz ósea: reprime la síntesis de colágeno tipo 1 e induce la síntesis de osteocalcina.

A NIVEL RENAL

El calcitriol suprime la síntesis de la 1 hidroxilasa e induce síntesis de 24 hidroxilasa en las células del túbulo proximal aumentando la síntesis del metabolito inactivo (23). Tanto la PTH como el calcitriol se necesitan para el control de la excreción del calcio. La proteína ligadora de calcio la calbindina D es inducida por calcitriol y parece estar involucrada en la reabsorción de calcio mediada por PTH.

CALCITONINA

Generalidades

Producida por las células parafoliculares tiroideas o células C. Es un polipéptido de 32 aminoácidos. En situación normal hay una cantidad mínima de estas células. Se produce como prohormona. Actúa por unión a su receptor en el osteoclasto y células tubulares renales. Al parecer, su acción es más importante en animales que en el hombre. In vitro inhibe la acción de los osteoclastos y causa hipocalcemia al ser inyectada en animales de laboratorio. En hombres sólo causa hipocalcemia cuando hay gran recambio óseo. Los tumores de las células C están asociados con altos niveles de calcitonina sin ningún efecto en el metabolismo óseo.

El mayor estímulo para la secreción de calcitonina es el calcio ionizado aumentado. Su principal función es inhibir la resorción ósea (24) impidiendo la formación de osteoclastos de sus precursores mononucleares. Se ha sugerido un rol importante de la calcitonina en la formación de callo posterior a fracturas (25). Su función es aún incierta en el humano aunque claramente regula el calcio en los roedores (7).

INTEGRACIÓN DEL CONTROL HORMONAL

Cuando disminuye la ingesta de calcio, inmediatamente se aumenta su absorción intestinal. Esto sucede ya que al disminuir el calcio ionizado aumenta la PTH, la cual estimula la 1,25 dihidroxivitamina D en el riñón, que a su vez actúa en el enterocito aumentando la absorción intestinal. Ésta es la respuesta más importante cuando disminuye el calcio. Sin embargo, suceden otros estímulos simultáneos. El aumento de la PTH conlleva a aumento de absorción renal de calcio y a resorción ósea. Durante la resorción ósea, hay salida de calcio y fósforo al espacio extracelular. La absorción de fósforo también aumenta con 1,25 dihidroxivitamina D. Este aumento de fósforo lleva a una disminución de calcio ionizado, suprime la síntesis de 1,25 dihidroxivitamina D y la resorción ósea. A su vez la PTH tiene acción fosfatúrica que amortigua estos acontecimientos.

En este intento la PTH no suprimida aumenta la resorción ósea y excreción de fósforo llevando a hipofosfatemia severa. Los niveles de calcio y la 1,25 dihidroxivitamina D controlan la PTH. Estos mecanismos integrados, finalmente logran mantener la calcemia a expensas de aumento de la reabsorción intestinal y resorción ósea. El precio final de la baja ingesta de calcio a largo plazo es osteopenia, disminución de la calciuria, aumento de la fosfaturia y aumento de la PTH y 1,25 dihidroxivitamina D en sangre.

Por el contrario, cuando hay exceso de calcio en la dieta, la disminución de la absorción intestinal es el mayor seguro. Este mecanismo puede ser sobrepasado en ingesta excesiva por la absorción pasiva. En este caso el aumento de calcio conlleva a disminución de PTH, de 1,25 dihidroxivitamina D y de absorción intestinal. Aumenta la calciuria, disminuye la fosfaturia y disminuye la resorción ósea.

REFERENCIAS

1. DA Heath, NJ Shaw. Calcium and bone metabolism. Clinical pediatric Endocrinology, 4th ed. Brook 2001; 377-389.
2. Laurence Finberg. Calcium, phosphorus and Magnesium: Metabolism and regulation. Water and Electrolytes in pediatrics, 2nd ed. Finberg 1993; 73-82.
3. Jaakko Perheentupa. Hypoparathyroidism and mineral homeosteasis. Pediatric Endocrinology, 3ª ed. Lifshitz F 1996; 433-471.
4. Raquel Burrows A. Regulación del metabolismo del calcio y fósforo. Rev Med Chile 1996; 124: 9-14(s).
5. Rudman Daniel, Patricia Jo Williams. Principios fisiopatológicos de la nutrición. Fisiopatología, 2da ed. Smith-Thier 1993; 408-449.
6. Genuth SM, endocrine regulation of calcium and phosphate metabolism. En Physiology. Cap 51. Berne R, Mathew I, ed. CV Mosby Company: Toronto 1983; 949-70.
7. Bringhurst Richard, Demay Marie, Kronenberg Henry. Hormones and disorders of mineral metabolism. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Wilson 1998; 1155-1209.
8. Bronner F. Intestinal calcium absorption: mechanisms and applications. J Nutr 1987; 117(8): 1347-52.
9. Bronner F. Mechanisms of intestinal calcium absorption. J Cell Biochem 2003; 88(2): 387-93.
10. Bronner F, Pansu D. Nutritional aspects of calcium absorption. J Nutr 1999; 129(1): 9-12.
11. Salustky IB, Goodman WG. Growth hormone and calcitriol as modifiers of bone formation in renal osteodistrophy. Kidney int 1995; 48: 657-665.
12. Gaston Rosselot, et al. Bases celulares del desarrollo del tejido óseo. Rev Med Chile 1996; 124: 15-20(s).
13. Ianotti Jp. Growth plate physiology and pathology. The orthopaedics clinics N Am 1990; 21: 1-17.
14. Inge M, et al. Osteoporosis in childhood: Bone density of children in health and disease. Journal of pediatric endocrinology and metabolism.2001. 14: 817-832.
15. Agatha M. Gallo. Building strong bones in childhood and adolescence: reducing the risk of fractures in later life. Pediatric Nursing1996; 22(5).
16. Brown EM. PTH secretion in vivo and in vitro. Regulation by calcium and other secretagogues. Miner Electrolyte Metab 1982; 8: 130.
17. Burton David R. Effects of hormones on renal function. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 4th ed. Burton 1994; 150-215.
18. Dempster DW, et al. Normal human osteoclasts formed from peripheral blood monocytes express PTH type 1 receptors and are stimulated by PTH in the absence of osteoblasts.J Cell Biochem 2005.
19. Jorge Martínez, et al. Aspectos moleculares del fenómeno osteogénico. Rev Med Chile 1996; 124: 21-28(s).
20. Mughal MZ, Salama H, Greenaway T, Laing I, Mawer EB. Lesson of the week: Florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation. British medical Journal 1999; 318: 39-40.
21. Mercer Rang. The Story of orthopedics. W.B. Saunders Company. Copyright 2000.
22. Hayward. AJDC 1987; 141: 1060-1062.
23. Salvador Castells. Metabolic bone disease. Pediatric Endocrinology, 3° ed. Lifshitz F 1996; 521-534.
24. Yamamoto Y, Noguchi T, Takahashi N. Effects of calcitonin on osteoclast. Clin Calcium 2005; 15(3): 467-71.
25. Lyritis G, Boscainos PJ. Calcitonin effects on cartilage and fracture healing. J Musculoskelet Neuronal Interact 2001; 2(2): 137-42.

www.medilibros.com

FISIOLOGÍA DEL MAGNESIO

27

Javier Alfonso Mejía Jaramillo, MD

INTRODUCCIÓN

En 1618, un granjero en Epsom, Inglaterra, intentó dar a sus vacas agua de beber de un pozo. Las vacas rehusaron tomar esta agua debido a su sabor amargo. Sin embargo, este granjero notó que el agua parecía curar rasguños y salpullidos. La fama de las sales de Epsom se propagó. Eventualmente se reconoció que eran sulfato de magnesio, $MgSO_4$. Joseph Black identificó el magnesio como un elemento en 1755 (Edinburgo, Escocia). Fue aislado en 1808 por Sir Humphrey Davy (Londres) quien electrolizó una mezcla de magnesio (óxido de magnesio, MgO) y óxido de mercurio (HgO). La primera sugerencia de Davy para el nombre fue magnium, pero el nombre magnesio se usa actualmente y proviene de la palabra griega "magnesia" un distrito de Tesalia. (Historia de la Química, Sir Eduard Thorpe, volumen 1, Watts &Co, Londres, 1914).

El magnesio es un metal blanco brillante relativamente blando. Es el séptimo elemento más abundante en la corteza terrestre, aunque no se encuentra en su forma elemental. En condiciones fisiológicas existe bajo su forma divalente (+2 o II). Como polvo es extremadamente reactivo e inflamable, pero como sólido se oxida lentamente al aire y reacciona lentamente en el agua. No se encuentra naturalmente sino combinado con minerales como la magnesita ($MgCO_3$) y la dolomita (carbonato doble de magnesio y calcio). El magnesio puro puede utilizarse como electrodo "sacrificado" para proteger otros metales.

Lo esencial:

*Símbolo: Mg	*Número de grupo: 2
*Número atòmico: 12	*Nombre de grupo: metales alcalino-térreos
*Peso atòmico: 24.3050 (6) daltons	*Número periódico: 3

Es un elemento importante para la vida, tanto animal como vegetal. La clorofila es una sustancia compleja de porfirina-magnesio que interviene en la fotosíntesis. Es esencial para el hombre por su amplio espectro de funciones biológicas. Los requerimientos diarios se pueden obtener fácilmente ya que se encuentra en la mayoría de los alimentos, siendo las hojas verdes de las hortalizas, granos y nueces especialmente ricos en magnesio. Las comidas refinadas y procesadas son generalmente pobres en magnesio (figura 1).

www.medilibros.com

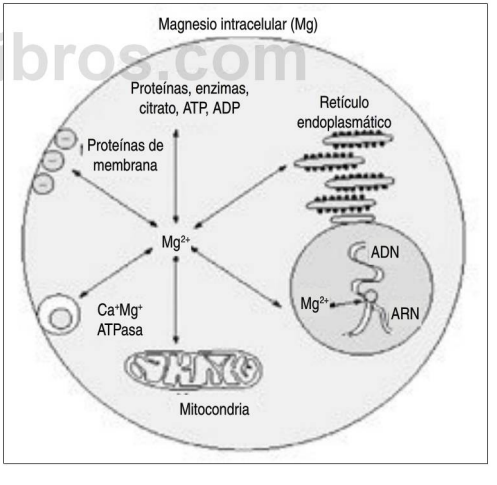


Figura 1. Magnesio intracelular.

DISTRIBUCIÓN Y METABOLISMO

El magnesio es el cuarto mineral más abundante y el más abundante catión divalente intracelular en el organismo (1). El Mg es un cofactor de numerosos procesos intracelulares: cofactor

para adenosina trifosfato; importante agente estabilizador de membrana; se requiere para mantener la integridad estructural de numerosas proteínas intracelulares y ácidos nucleicos; sustrato para enzimas importantes como adenosina trifosfato, guanosina trifosfato, fosfolipasa C, adenil-ciclasa, guanil-ciclasa; se requiere como cofactor para la actividad de cerca de otras 300 enzimas; regulador de canales iónicos; importante molécula de señalización intracelular; modula la fosforilación oxidativa: y finalmente está comprometido íntimamente en la conducción nerviosa, contracción muscular, transporte de K y en los canales de Ca (ha sido llamado el "bloqueador natural de los canales de calcio") (2, 3). Los adultos humanos contienen cerca de 27 gr de Mg. En el recién nacido a término, el Mg corporal total es aproximadamente de 0,8 gr y cerca del 80% es acumulado durante el último trimestre del embarazo a una rata aproximada de 3 mg/kg de peso fetal/día (4).

El Mg está distribuido en los 3 compartimientos principales en el cuerpo. Cerca del 65% del Mg corporal total está contenido en los huesos en forma cristalina, 34% en el espacio intracelular, y solamente cerca del 1% en el líquido extracelular (5). El Mg óseo no es una parte integral de la estructura enrejada de la hidroxiapatita pero parece estar localizado en la superficie del cristal. Únicamente una fracción del Mg óseo es intercambiable libremente con el Mg extracelular. En niños entre 4-11 meses, el pool calculado de Mg aparentemente intercambiable, medido usando un isótopo estable de Mg, oscila entre 5,5 a 7,6 mmol/kg de peso corporal y disminuye con la edad (6). Debido a que únicamente 1% del Mg corporal total está localizado en el espacio extracelular, su concentración plasmática no refleja consistentemente con fiabilidad el contenido de Mg corporal total o en tejidos blandos (7).

El Mg plasmático existe en tres formas: como ión libre (55%), unido a las proteínas plasmáticas (30%) y acoplado a varios aniones tales como fosfatos y oxalatos (15%). Cerca del 70% del Mg total es ultrafiltrable y filtrado libremente en el glomérulo renal (8). La fracción unida a proteínas interactúa con grupos carboxilos de la albúmina y está influenciado por el pH de una manera análoga a la del calcio. La fracción ionizada del Mg es fisiológicamente importante (ej: para la excitabilidad de la membrana plasmática). La concentración extracelular del Mg ionizado está estrechamente controlada por el máximo tubular o umbral para el Mg en el nefrón (9).

En contraste con las bajas concentraciones de Ca intracelular, la concentración de iones libres de Mg (Mg2+) es 5 x 10 -4 M en el citosol, y su concentración está rígidamente mantenida y estabilizada. Esta estabilidad es un reflejo de los papeles críticos que desempeña el Mg en el metabolismo celular. El Mg intracelular es un importante cofactor para gran número de reacciones enzimáticas y en la regulación de la excitabilidad neuromuscular (10).

Únicamente del 1% al 3% del Mg total intracelular existe como forma libre ionizada de Mg, el cual tiene una concentración estrechamente regulada. La concentración de Mg puede variar dependiendo del tejido estudiado, con concentraciones mayores en células esqueléticas y musculares cardíacas. El Mg intracelular predominantemente forma complejos con moléculas orgánicas (ATPasa, proteínas asociadas a membranas celulares y nucleares, DNA y RNA, enzimas, proteínas y citratos) o secuestrado en organelos subcelulares (mitocondria y retículo endoplásmico). Una distribución heterogénea del Mg ocurre dentro de las células, con mayores concentraciones en áreas perinucleares, las cuales son los sitios predominantes del retículo endoplásmico. Muy pocos cambios se presentan en la concentración del Mg libre intracelular, aun cuando grandes variaciones ocurran en el Mg total intra o extracelular (38) (figura 2).

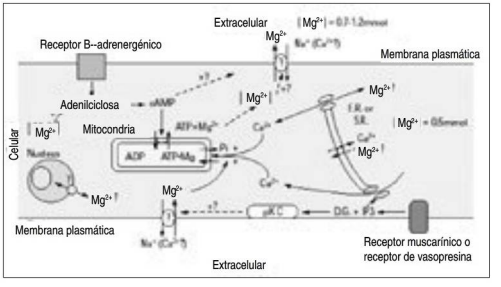


Figura 2. Metabolismo del Mg intracelular.

La estimulación de la actividad de la adenil ciclasa (ej; a través del estímulo de receptores beta-adrenérgicos), incrementa el AMP cíclico. Esto ocasiona salida del Mg de la mitocondria por medio de la adenina nucleótido translocasa mitocondrial, la cual intercambia 1 Mg-ATP por ADP. Esto incrementa el Mg citosólico, el cual puede ser sacado a través de la membrana plasmática por medio de un mecanismo intercambiador Mg-catión, el cual puede ser activado ya sea por AMP cíclico o por Mg. La activación de otros receptores celulares (receptores muscarínicos o de vasopresina) puede alterar los niveles de AMP cíclico o producir diacylglicerol (DAG). El DAG activa el influjo de Mg por medio de la protein-cinasa C (pKC). La mitocondria puede acumular Mg por el intercambio citosólico de un Mg-ATP por una molécula matriz P1 mitocondrial. Este intercambio es activado por el Ca y es bidireccional, dependiendo de la concentración de Mg-ATP y P1 en el citosol y en la mitocondria. Debe existir un balance entre la entrada pasiva de Mg a la célula y el mecanismo activo de eflujo, debido a que el gradiente de concentración favorece el movimiento de Mg extracelular dentro de la célula. Esta extrusión de Mg puede requerir energía o puede estar acoplado al movimiento de otros cationes (38) (figura 3).

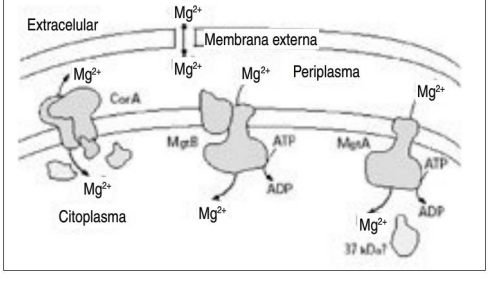


Figura 3. Sistemas transportadores de Mg.

Proteínas de membrana para el transporte específico del Mg se han descrito en bacterias como salmonella. Transportadores similares en mamíferos no han sido demostrados, pero se cree que están presentes. El MgtA y MgtB (con pesos moleculares de 91 y 101 kDa respectivamente) son miembros de la familia ATPasa de

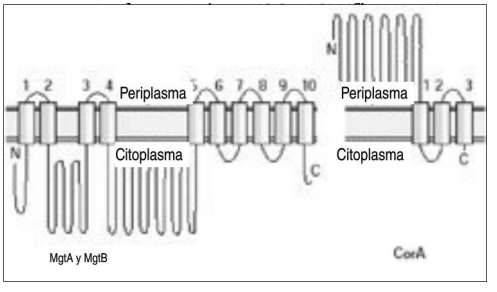


Figura 4. Sistemas transportadores de Mg.

Ambas proteínas transportadoras tienen seis segmentos C terminales y cuatro N terminales que atraviesan la membrana, con ambos terminales dentro del citoplasma. Ambas proteínas transportan Mg con su gradiente electroquímico. Bajos niveles de Mg extracelular son capaces de incrementar la transcripción de estas proteínas de transporte, lo cual aumenta el transporte de Mg. El sistema CorA tiene tres segmentos que atraviesan la membrana. Este sistema media el influjo de Mg; sin embargo, a concentraciones extremadamente altas de Mg, esta proteína también puede mediar el eflujo de Mg.

La concentración sérica de Mg está mantenida dentro de límites relativamente estrechos y es esencialmente la misma para neonatos, lactantes, niños y adultos, con un rango normal de 0,62 mmol/L (1,5 a 2,8 mg/dL) (11). En la sangre del cordón umbilical de niños a término, las concentraciones de Mg sérico son 0,68 (0,6 a 0,76) mmol/L (1,6 {1,45 a 1,83} mg/dL) y no varía con la raza, sexo, época de nacimiento, peso inadecuado para la gestación, o modalidad del parto (6). Las concentraciones séricas de Mg ionizado en sangre del cordón parecen ser mayores en niños grandes para la edad gestacional y mayores en la vena que en la arteria umbilical (estos últimos son similares a las concentraciones en sangre venosa materna) (12). Los niños pretérmino, al octavo mes

de gestación tienen concentraciones de Mg sérico semejantes a aquellas del niño a término. Después del nacimiento, los niños a término y pretérmino presentan inicialmente una disminución en las concentraciones séricas del Mg. A las 48 horas de vida, las concentraciones séricas de Mg alcanzan concentraciones promedio de 0,77 mmol/L (1,87 mg/dl). Posteriormente hay un aumento en el Mg sérico en la 1a semana de vida, seguida de una disminución hacia los valores de la infancia aproximadamente al final del primer mes (13).

REGULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA

En contraste con el Ca y P, la homeostasis sistémica del Mg no parece ser regulada hormonalmente. No se han encontrado hormonas que regulen consistentemente la concentración sérica del Mg. En vez de ello, el mantenimiento de la concentración sérica del Mg parece resultar de los flujos combinados de Mg a nivel de intestino, riñón, líquidos intracelulares, y posiblemente del esqueleto. Con una elevación en la concentración sérica de Mg, la fracción del Mg filtrado que es excretado se incrementa abruptamente, mientras que un descenso en la concentración sérica de Mg (lo cual ocurre cuando se consume una dieta baja en Mg por pocos días) lleva a la casi desaparición del Mg en la orina. La excreción de Mg está directamente relacionada con el umbral renal para el Mg y un proceso tubular de límite máximo, los cuales son responsables primarios de mantener la concentración sérica de Mg dentro de límites muy estrechos (14).

Los depósitos corporales de Mg parecen ser muy importantes para el mantenimiento de la homeostasis del Ca. La deficiencia de Mg puede disminuir la liberación de Ca óseo in vitro e incrementar el porcentaje de Ca óseo. Raquitismo congénito puede ocurrir en niños cuyas madres han recibido infusiones prolongadas de Mg para tocolisis (15). Las concentraciones del telopéptido colágeno tipo I (ICTP) en sangre del cordón se correlacionan significativamente con la duración y dosis acumulativas de tratamiento con Mg a las madres, reflejando posiblemente una reabsorción ósea aumentada, en tocolisis a largo plazo con Mg. Este hallazgo es confuso por la edad gestacional, debido a que niños con edad gestacional menor tienen niveles más altos de ICTP. Por análisis estadísticos, los marcadores de reabsorción ósea no fueron diferentes cuando se corrigieron para la edad gestacional. Intercambio óseo heteroiónico de Mg por Ca se ha demostrado in vitro. La liberación de Ca y Mg del hueso también es estimulada por la hormona paratiroidea (PTH) y disminuida por la calcitonina (CT) (16).

Muchas de las hormonas que regulan la concentración sérica de Ca, también parecen afectar el Mg sérico, aunque las relaciones no son tan bien definidas como para el Ca. Los cambios agudos en la concentración de Mg sérico tienen efectos similares en la secreción de PTH como los cambios agudos en la concentración de Ca, pero el Mg en general es un estímulo menos potente que el Ca (17). Un aumento agudo de la concentración sérica de Mg lleva a una disminución en la PTH sérica (18). La actividad reducida de PTH puede incrementar el clearance tubular de Mg. De manera inversa, una disminución aguda del Mg sérico lleva a un aumento en la secreción de PTH. El incremento en la secreción de PTH resulta en una elevación de las concentraciones de Mg sérico, probablemente por aumento de la resorción ósea y, más importante, por reducción de las pérdidas urinarias. La PTH afecta la reabsorción tubular de Mg, a través de mecanismos similares a aquellos usados para el transporte de Ca y P comprometiendo AMP cíclico. Ha sido difícil, sin embargo, identificar un efecto directo de la PTH en el transporte tubular de Mg debido a cambios concomitantes en el Ca sérico o urinario u otros factores que también pueden afectar el transporte tubular de Mg (19).

Paradójicamente, la deficiencia crónica de Mg lleva a una secreción disminuida de PTH y un bloqueo de la acción de la PTH en órganos blanco, debido parcialmente a alteraciones en el sistema adenilato-ciclasa Ca-sensible, Mg-dependiente que está comprometido en la secreción de la hormona. Por lo tanto, la deficiencia de Mg puede llevar a exacerbar la hipocalcemia inhibiendo la respuesta paratiroidea a las concentraciones bajas de Ca sérico (17).

Aunque los cambios en la concentración de Mg pueden alterar la secreción de PTH, se requieren mayores investigaciones para determinar la relevancia fisiológica exacta de esta relación con respecto a la homeostasis normal del Mg.

El papel de la CT en la regulación de las concentraciones séricas del Mg parece ser mínimo. Las concentraciones elevadas de Mg sérico aumentan la liberación de CT. Estudios in vitro han demostrado que un incremento del 100% en la concentración de Mg en las perfusiones extracelulares lleva a una descarga de CT de las células tiroideas parafoliculares. Esto, comparado con una respuesta similar de la CT con un 20% de incremento en la concentración de Ca. Ya que la CT inhibe la resorción ósea, la liberación de Mg a partir del hueso está aparentemente disminuida por la CT (20). La CT disminuye la reabsorción tubular renal de Mg en humanos. El papel fisiológico de CT en la regulación de la homeostasis del Mg, sin embargo, no está bien definido y no hay mayores dificultades con la homeostasis esquelética del Mg (o del Ca) en humanos con deficiencia congénita o adquirida de CT (21).

Bajo condiciones fisiológicas, el papel de la vitamina D en la regulación de la concentración sérica de Mg es probablemente de menor importancia y parece tener, a lo mejor, una influencia indirecta en el metabolismo del Mg. Hay un pequeño efecto en el transporte de Mg intestinal a concentraciones fisiológicas de 1,25-dihidroxicolecalciferol (22), pero la absorción aumentada de Mg ocurre a dosis farmacológicas de Vitamina D. Más aún, no existe correlación significativa entre la absorción de Mg y la concentración plasmática de 1,25-dihidroxicolecalciferol (23). Sin embargo, el Mg es un cofactor esencial en la reacción de 25-hidroxilación en la formación hepática de 25-hidroxicalciferol, y la deficiencia de Mg está asociada con concentraciones séricas disminuidas de 1,25-dihidroxicolecalciferol en adultos, presumiblemente debido a su rol como cofactor para la 25(OH) 2D-1alfa-hidroxilasa en las células tubulares renales.

Otras hormonas que se conocen, tienen un efecto directo o indirecto en la concentración sérica del Mg son los estrógenos, tiroxina y aldosterona, las cuales disminuyen los niveles séricos de Mg y epinefrina, glucocorticoides y progesterona, las cuales elevan las concentraciones de Mg sérico. El efecto global de estas hormonas en individuos sanos parece ser mínimo (19).

TRANSPORTE GASTROINTESTINAL

La absorción intestinal de Mg es la fuente normal a través de la cual el organismo repleta sus depósitos o encuentra la demanda adicional de Mg impuesta por estados anabólicos tales como el crecimiento o embarazo. Muy poca información se encuentra disponible en relación al manejo gastrointestinal del Mg. La absorción del Mg, así como la del Ca, varía con la edad. En adultos, la absorción intestinal de Mg oscila entre 34% y 62% de la ingesta total (23). Los niños pretérmino y a término tienen una mayor absorción intestinal de Mg, en el rango de 60% a 86%. La absorción intestinal de Mg no parece variar con la edad gestacional (7).

A pesar de la considerable investigación en la absorción del Mg, todavía no hay certeza acerca del sitio y mecanismos del transporte intestinal de Mg. La absorción de Mg ha sido claramente demostrada en todos los segmentos del intestino. El sitio predominante de absorción, basado en el tiempo de tránsito y estudios usando segmentos aislados de intestino, es el intestino delgado distal, en particular el íleon (24).

El colon es también un sitio dominante para la absorción de Mg, basados en estudios de segmentos seleccionados del intestino, pero no cuando la absorción es medida en el tracto intestinal completo y sin manipular (25).

Datos disponibles acerca de los mecanismos de absorción de Mg son, por naturaleza, principalmente descriptivos. Hay 3 mecanismos por los cuales el Mg ha demostrado cruzar el epitelio intestinal: difusión pasiva, arrastre de solventes y transporte activo (absorción saturable de Mg) que puede o no requerir energía (25). No es claro, sin embargo, cuál proceso predomina en condiciones normales.

Basados en estudios experimentales animales y humanos, parece que la difusión pasiva

a través de la vía paracelular da cuenta de la mayoría del Mg absorbido. La difusión pasiva es impulsada por el gradiente electroquímico a través del epitelio. La absorción por este proceso varía con la concentración luminal de Mg y no presenta cinética de saturación. En ratas jóvenes, la toma del Mg luminal en el duodeno es un proceso lineal, dependiente de la concentración, no saturable y muestra cambios no relacionados con la edad (26). Esto no significa que la absorción de Mg carezca completamente de regulación. Es posible que la depleción de Mg luminal pueda hacer laxas las uniones estrechas intercelulares, resultando en difusión transepitelial. Más aún, una alta concentración luminal de Mg puede reducir la permeabilidad transepitelial, lo cual se manifiesta en la reducción de la absorción fraccional de Mg observada en dietas con alto contenido de Mg (26).

Varios investigadores han demostrado que la absorción neta de Mg en adultos está relacionada directamente con el Mg dietario entre un rango normal de ingesta de Mg dietario (130 a 490 mg/dìa) (27). La relación entre la absorción neta de Mg y la ingesta de Mg es curvilinear (figura 5). Esto es consistente con un proceso de absorción de Mg que simultáneamente usa (1) un mecanismo que alcanza un máximo absortivo y (2) un mecanismo que absorbe continuamente una fracción definida (7%) de Mg ingerido, indicando que la absorción de Mg es mediada por mecanismos de difusión pasiva y transportador saturable. Se ha encontrado que el Mg también se absorbe por mecanismos de arrastre de solventes, sin excluir los otros

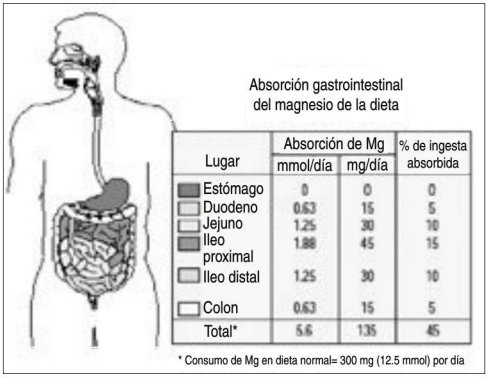


Figura 5. Absorción gastrointestinal de Mg dietario.

En ratas, la absorción intestinal de Mg está relacionada con la concentración de Mg luminal en una relación curvilinear **(A).** En humanos **(B y C),** se observa este mismo fenómeno. La curva hiperbólica (punteada en **B y C**), vista a dosis y concentraciones bajas puede reflejar un proceso transcelular saturable, mientras que la función linear (línea a rayas en **B y C**) a mayor ingesta de Mg puede ser una absorción intercelular pasiva concentración-dependiente. Alternativamente, un proceso intercelular que pueda variar su permeabilidad al Mg, dependiendo de la concentración de Mg luminal, podría explicar estos hallazgos.

La presencia y características de los mecanismos mediados por transportador no han sido demostradas concluyentemente. La evidencia para procesos saturables está basada en relaciones curvilineales entre el Mg dietario o luminal y la captación de Mg en humanos. Cuándo esto es debido a mecanismos mediados por transportador o a alteraciones en la absorción a través de la ruta paracelular, o a ambos, no ha sido determinado (29). Evidencia que un transportador para el Mg existe en el intestino humano proviene de estudios in vivo e in vitro que muestran saturación o absorción neta de Mg mientras la concentración de Mg en el líquido perfundido se eleva (30). La existencia de un desorden heredado recesivo para la absorción de Mg también apoya la existencia de un transportador en sujetos normales.

Difusión pasiva, arrastre de solventes y transporte activo participan en la absorción intestinal de Mg. Bajo condiciones de ingesta dietaria usual, predominan la difusión pasiva y el arrastre de solventes. Así, la absorción de Mg ocurre primariamente a través de difusión pasiva a través de la ruta paracelular. El transporte activo de Mg ha sido demostrado concluyentemente en el colon, aunque evidencia indirecta también apunta a la existencia de un componente celular activo de transporte de Mg en el intestino delgado. Este componente está probablemente saturado bajo condiciones de ingesta dietaria usual de Mg, y por lo tanto, puede ser crítico únicamente para la absorción total de

Mg inges

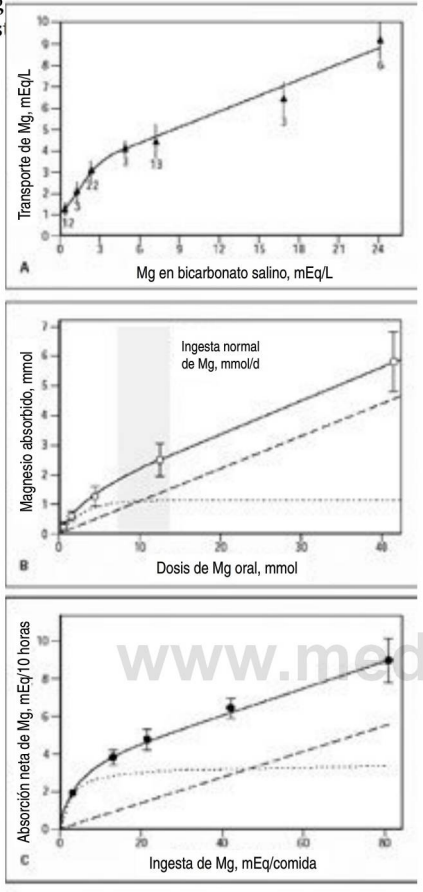


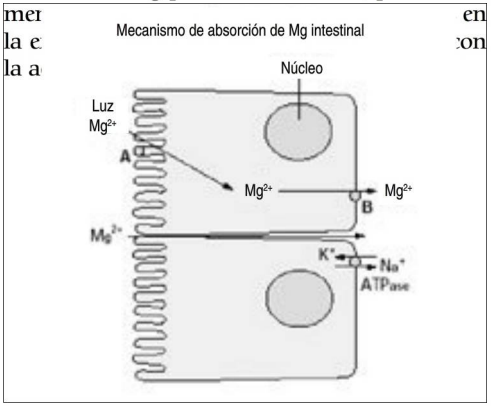
Figura 6. Absorción intestinal de Mg

Dos posibles rutas existen para la absorción intestinal de Mg a través de las células epiteliales intestinales: la ruta transcelular y la vía intercelular. Aunque una ruta transcelular no ha sido aún demostrada, su existencia se infiere de varias observaciones. Si tal sistema existe, se cree que podría consistir en 2 etapas (figura 7).

1. El Mg podría penetrar la membrana apical vía un transportador pasivo o difusión facilitada.
2. Una bomba activa de Mg en la región basolateral de la célula podría extruir el Mg. El movimiento intercelular de Mg ocurre por mecanismo de gradiente y arrastre de solventes. Esta vía intercelular parece ser la única posible para que el Mg se mueva a través del epitelio intestinal y el cambio en las ratas de transporte a bajas concentraciones de Mg podrían reflejar cambios en la "apertura" de esta vía. Altas concentraciones de Mg luminal son capaces de alterar la morfología de los complejos de uniones estrechas. Altas concentraciones locales de Mg cerca a las uniones intercelulares también pueden afectar la actividad de proteínas como la Na-K ATPasa, cerca de las uniones estrechas y afectar su permeabilidad.

Los factores que controlan la absorción intestinal de Mg no están bien delineados, pero parecen comprometer metabolitos de Vitamina D y PTH (29, 31). Una cantidad significativa de la absorción de Mg, sin embargo, es independiente de vitamina D, debido a que persiste bajo condiciones de deficiencia de vitamina D. La absorción también puede ser afectada por agentes intraluminales que forman complejos, tales como los fitatos encontrados en los cereales. La importancia de la vitamina D en la homeostasis total del Mg permanece incierta, particular-

mer en
la e con
la a



www.medilibros.com

Figura 7. Mecanismos de absorción intestinal de Mg.

Contrario a lo que se creía, parece ser que el Ca y el Mg se manipulan de manera diferente en los varios pasos de la absorción intestinal (26). Varios estudios en humanos han demostrado que el incremento del Ca en la dieta deprime significativamente la absorción de Mg (33). El efecto de la ingesta aumentada de Mg sobre la absorción de Ca es controversial, aunque parecería no tener efecto, indicando que el Mg no inhibe la absorción activa o pasiva del Ca, aun cuando el Mg se encuentre en gran exceso. Hay un aumento de la excreción urinaria de Ca con el incremento de la ingesta y absorción de Mg.

Varios otros factores pueden afectar la absorción intestinal de Mg. Los polímeros de glucosa aumentan la absorción yeyunal de Mg (34). La absorción de Mg está directamente relacionada a la absorción neta de agua. La lactosa dietaria aumenta significativamente la absorción aparente de Mg en ratas. Teóricamente, este efecto de la lactosa puede comprometer una disminución del pH en el lumen intestinal, causada por la fermentación bacteriana, alterando la solubilidad del Mg. Los almidones también influencian la absorción de Mg por mecanismos similares a la lactosa (35). La absorción de Mg puede ser mejorada con el uso de grasa fácilmente absorbida en forma de triglicéridos de cadena media. Un aumento en la concentración de proteína dietaria, aumenta aparentemente la absorción de Mg.

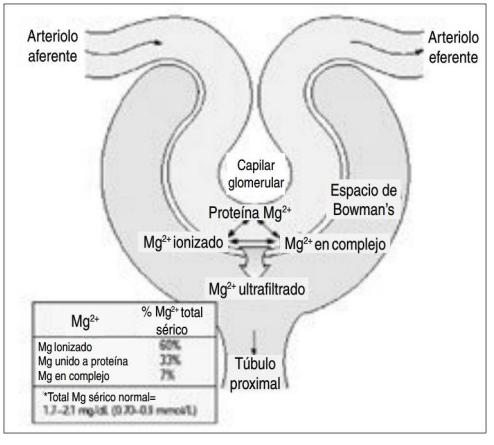
El aumento de la ingesta de P puede disminuir la absorción de Mg debido a la formación de complejos P-Mg menos solubles. Sin embargo, en lactantes a término alimentados con leche materna, la adición de suplementos de P a la leche humana, mejora la absorción y retención de Mg (36).

Finalmente, es digno de notar que cantidades significativas de Mg son secretadas en el tracto intestinal, bilis, jugos pancreático y gástrico todos conteniendo grandes cantidades de Mg. Casi todo el Mg secretado es reabsorbido, así que bajo condiciones normales, el Mg secretado da cuenta únicamente de una pequeña proporción del Mg fecal (37).

MANEJO RENAL

El Mg total se encuentra en forma ionizada, acoplado a otras moléculas y unido a fracciones de proteínas. El Mg acoplado está ligado a moléculas tales como citrato, oxalato y fosfato. El Mg ultrafiltrable es el total de las fracciones ionizada y acoplada (2, 42-45).

Al final del tubo contorneado distal, la concentración de Mg es aproximadamente 1,7 veces la concentración inicial de Mg y cerca del 20% del Mg filtrado ha sido reabsorbido. La reabsorción ocurre pasivamente a través de vías paracelulares. El Mg hidratado tiene un gran radio que disminuye su permeabilidad intercelular. No existe evidencia clara de reabsorción o secreción transcelular de Mg dentro del túbulo contorneado proximal (figura 8). En la pars recta del túbulo recto proximal, la reabsorción de Mg continúa ocurriendo por medio de fuerzas pasivas en el riñón concentrador. En estados de hidratación normal, muy poco Mg se reabsorbe en esta porción. Dentro de la porción delgada descendente del asa de Henle, las nefronas yuxtaglomerulares son capaces de una pequeña reabsorción de Mg en estados de antidiuresis o depleción de Mg. Esta reabsorción no ocurre en las nefronas corticales superficiales. No hay datos acerca de reabsorción en la porción delgada ascendente del asa de Henle (figura 9). Ninguna reabsorción de Mg ocurre en la porción medular del segmento grueso del asa de Henle; mientras que el 65% de la carga filtrada es absorbida en la porción gruesa ascendente cortical del asa de Henle tanto en nefronas yuxtamedulares como en nefronas corticales superficiales. Una pequeña porción es absorbida en el túbulo contorneado distal. El transporte de Mg en el túbulo colector no ha sido bien cuantificado. Existe poca reabsorción y no existe evidencia de secreción de Mg dentro del túbulo colector. Normalmente, el 95% del Mg filtrado es reabsorbido por el nefrón. En estados de depleción de Mg, la fracción excretada de Mg puede disminuir a menos de 1%; así mismo la excreción de Mg puede aumen-



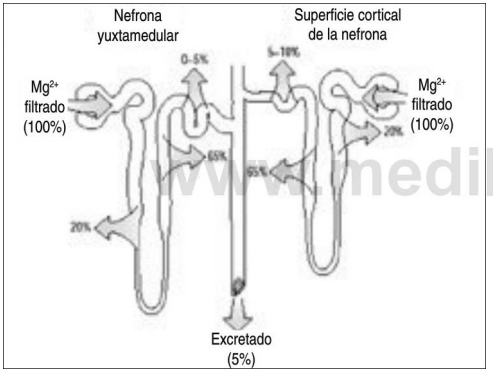


Figura 9. Manejo renal del Mg.

La reabsorción de Mg en la porción gruesa cortical ascendente del asa de Henle es un mecanismo primario voltaje-dependiente de flujo de Mg a través de las uniones intercelulares (figura 10). El movimiento transcelular de Mg ocurre únicamente en respuesta a necesidades metabólicas celulares. La secuencia de eventos necesarios para generar un gradiente electroquímico lumen-positivo que dirija la reabsorción de Mg es la siguiente:

1. Una ATPasa Na-K basolateral disminuye el sodio intracelular, generando una diferencia de potencial eléctrica negativa en el interior de la célula
2. El K intracelular es sacado por un cotransportador electroneutro K-Cl
3. El Cl es extraído por medio de vías conductivas en la membrana basolateral
4. El mecanismo de cotransporte apical-luminal Na-2Cl-K (sensible a furosemida) es dirigido por la diferencia de potencial interior negativa y disminución del Na intracelular
5. El K es reciclado de vuelta al lumen por medio de canales apicales conductores de K
6. El paso de aproximadamente 2 moléculas de Na por cada molécula de Cl es permitido por la vía paracelular (uniones apretadas intercelulares), la cual es catión-selectiva
7. La reabsorción de Mg ocurre pasivamente, vía gradiente

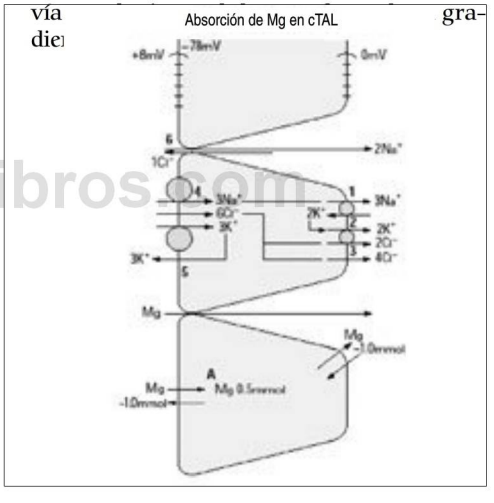


Figura 10. Reabsorción de Mg.

www.medilibros.com

REFERENCIAS

1. Widdowson EM, McCance RA. The metabolism of calcium, phosphorus, magnesium and strontium. Pediatr Clin North Am 1965; 12: 595.
2. De Ronffinac C, Quarnrne G. Renal magnesium handling and its hormonal control. Physiol Rew 1994; 74:305-322.
3. Nadler JL, Rucle RK. Disorders of magnesium metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24: 627-641.
4. Widdowson EM, et al. Fetal growth and body composition.

En Linblad RS (ed): Perinatal Nutrition, New York. Academic Press, 1988; 4–14.
5. Raut SJ, Viswanathan R. Distribution of magnesium in body fluids. Ind J Med Res 1972; 60: 1272.
6. Bagnoli F, et al. Relationship between mode of delivery and neonatal calcium homeostasis. Eur J Pediatr 1990; 149: 800.
7. Schuette SA, et al. Feasibility of using the stable isotope 25Mg to study Mg metabolism in infants. Pediatr Res 1990; 27: 36.
8. Silverman SH, Gardner LI. Ultrafiltration studies on serum magnesium. N Engl J Med 1954; 250: 938.
9. Rude RK, Singer FR. Magnesium deficiency and excess. Am Rev Med 1981; 32: 245.
10. Rasmussen HJ, Bordier P. The Physiologic and Cellular Basis of Metabolic Bone Disease. Baltimore, Williams & Wilkins, 1974.
11. Tsang RC. Neonatal magnesium disturbances. Am J Dis Child 1972; 124: 282.
12. Handwerker SM, et al. Ionized serum magnesium levels in umbilical cord blood of normal pregnant women at delivery: relationship, demographics, and birth weight. Am J Perinatol 1993; 10: 392.
13. Anast CS. Serum magnesium levels in the newborn. Pediatrics 1964; 33: 969.
14. Broadus AE. Physiologic functions of calcium, magnesium, and phosphorus and mineral ion balance. En Favus MJ (ed). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 2nd ed, New York, Raven Press 1993; 41–54.
15. Lamm CI, et al. Congenital rickets associated with magnesium sulfate infusion for tocolysis. J Pediatr 1988; 113: 1078.
16. Demarini S, et al. Short-term magnesium sulfate tocolysis effects on fetal indices of bone turnover (abstract). Pediatr Res 1997; 41: 231A.
17. Buckle RM, et al. The influence of plasma magnesium concentration on parathyroid hormone secretion. J Endocrinol 1968; 42: 529.
18. Cholst IN, et al. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. N Engl J Med 1984; 310: 1221.
19. Levine BS, Coburn JW. Magnesium, the mimic/antagonist of calcium. N Engl J Med 1984; 310: 1253.
20. Raisz LG, et al. I. Effect of phosphate, calcium and magnesium on bone resorption and hormonal responses in tissue culture. Endocrinology 1969; 85: 446.
21. Austin LA, Heath H. Calcium:phisiology and pathophisiology. N Engl J Med 1981; 304: 269.
22. Karbach U. Cellular-mediated and diffuse magnesium transport across the descending colon of the rat. Gastroenterology 1989; 96: 1282.
23. Wiltz DR, et al Plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentration and net intestinal calcium, phosphate, and magnesium absorption in humans. Am J Clin Nutr 1979; 32: 2052.
24. Krejs GJ, et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D, on calcium and magnesium absorption in the healthy human jejunum and ileum. Am J Med 1983; 75: 973.
25. Meneely R, et al. Intestinal maturaction: in vivo magnesium transport. Pediatr Res 1982; 16: 295.
26. Hardwick LL, et al. Comparison of calcium and magnesium absorption in vivo and in vitro studies. Am J Physiol 1990; 259(Gastrointest Liver Physiol 22): G720.
27. Marshall D, et al. Calcium, phosphorus, and magnesium requirement. Proc Nutr Soc 1976; 35: 163.
28. Behar J. Magnesium absorption by the rat ileum and colon. Am J Physiol 1974; 227: 334.
29. Fine KD, et al. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. J Clin Invset 1991; 88: 396.
30. Philips JDR, et al. Magnesium absorption in human ileum (abstract) J Am Coll Nutr 1989; 8: 459.
31. Hardwick LL, et al. Magnesium absorption: mechanisms and the influence of vitamin D, calcium and phosphate. J Nutr 1991; 121: 13.
32. Quamme GA. Magnesium metabolism. En Maxwell MH, et al (eds): Clinical Disorders of Fluid and Electrolytic Metabolism, 5th ed. New York, McGraw- Hill, 1991.
33. Clarkson EM, et al. The effect of a high intake of calcium on magnesium metabolism in normal subjects and patients with chronic renal failure. Clin Sci 1967; 32: 11.
34. Bet L, et al. Glucose polymer increases jejunal calcium, magnesium, and zinc absorption in humans. Am J Clin Nutr 1986; 44: 244.
35. Heijnen AMP, et al Ileal pH and apparent absorption of magnesium in rats fed diets containing either lactose or lactulose. Br J Nutr 1993; 70: 747.
36. Seeling MS. The requirement of magnesium by the normal adult. Am J Clin Nutr 1964; 14: 342.
37. Aikawa JK. Magnesium: Its Biological Significance. Boca Raton, FL., CRC Press, 1981; 43–56.
38. Romant A, Morfella C, Scapa A. Cell magnesium transport and homeostasis: role of intracellular compartments. Miner Electrolyte Metab 1993; 19: 282–289.
39. Smith DL, Maguire ME. Molecular aspects of Mg transport systems. Miner Electrolyte Metab 1993; 19: 266–276.
40. Roof SK, Maguire ME. Magnesium transport system: genetics and protein structure (a review). J Am Coll Nutr 1994; 13: 423–428.
41. Kayne LH, Lee DBN. Intestinal magnesium absorption. Miner Electrolyte Metab 1993; 19: 210–217.
42. Quamme GA. Magnesium homeostasis and renal magnesium handling. Miner Electrolite Metab 1993; 19: 218–225.
43. De Rouffignac C, Mandon B, Wittner M, di Stefano A. Hormonal control of magnesium handling. Miner Electrolyte Metab 1993; 19: 226–231.
44. Whang R, Hampten EM, Whang DD. Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. Ann Pharmacother 1994; 28: 220–226.
45. Nadler JL, Rude RK. Disorders of magnesium metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24: 623–641.

TRASTORNOS DEL FÓSFORO

28

José Martínez S, MD

HIPERFOSFATEMIA

La causa más frecuente es la insuficiencia renal. Durante las etapas iniciales de la insuficiencia renal el balance de fosfato se mantiene por la reducción de la reabsorción tubular. En un estado avanzado, con filtración glomerular menor de 20, la excreción fraccional de fosfato puede llegar a ser 60% y conducir a una hiperfosfatemia permanente (>5,5 mg/dl). Existen defectos de excreción en ausencia de insuficiencia renal en el seudohipoparatiroidismo y en la calcinosis tumoral. Defectos tubulares secundarios en el hipoparatiroidismo y en el exceso de hormona de crecimiento (acromegalia).

La hiperfosfatemia puede resultar de un aumento del aporte exógeno. La administración IV de 1 a 2 gm de Pi para el tratamiento de la hipofosfatemia o de la hipercalcemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. La administración de vitamina D puede producirla por la supresión de la hormona paratiroidea y por el compromiso renal inducido por la hipercalcemia. La leche de vaca puede producir hipercalcemia en el recién nacido prematuro. Fármacos como los bifosfonatos pueden provocar hiperabsorción tubular. (Tabla 1).

Tabla 1. Causas de hiperfosfatemia.

1. Aumento del aporte exógeno
Infusión intravenosa
Suplementos orales
En prematuros alimentados con leche de vaca entera
Aumento de vitamina D
2. De origen endógeno
Síndrome de lisis tumoral
Rabdomiolisis
Hipertermia maligna
Infarto intestinal
Hemólisis
Trastornos ácido-básicos (acidosis láctica, cetoacidosis diabética, acidosis respiratoria)
3. Disminución de la excreción urinaria
Insuficiencia renal
Hipoparatiroidismo
Acromegalia
Calcinosis tumoral
Intoxicación por vitamina D
Terapia con bitosfonatos
Deficiencia de magnesio
Seudohiperfosfatemia
Mieloma múltiple
Hemólisis in vitro
Hipertrigliceridemia.

www.medilibros.com

Cuadro clínico

Como manifestación aguda, la hipocalcemia y la tetania son las más frecuentes; en las formas crónicas el hiperparatiroidismo y la calcificación metastásicas.

Inicialmente se estableció el concepto de que la hiperfosfatemia producía indirectamente el aumento de la secreción de paratohormona (PTH) por la reducción de los niveles de calcio sérico por tres posibles mecanismos:

1. Precipitación de calcio en tejidos blandos.
2. Disminución de la salida del calcio óseo por resistencia de la acción de la PTH.
3. Inhibición de la enzima 1 alfa hidroxilasa.

Los bajos niveles de calcitriol disminuyen la absorción de calcio lo cual estimula la secreción de PTH por medio de receptores sensores de la glándula paratiroidea. Sin embargo, estudios recientes, clínicos y experimentales han comprobado un efecto directo del fósforo sobre la producción de PTH independiente del calcio sérico y del calcitriol a través de la reducción del calcio intracelular y además se ha demos-

trado que el fósforo puede inducir hiperplasia de la paratiroides por activación del factor alfa trasformador del crecimiento (TGF alfa) que acompaña la osteodistrofia. (Figura 1) Estudios clínicos con pacientes con insuficiencia renal muestran que la restricción de fosfato en la dieta reduce los niveles de PTH sin aumentar la 1,25, D3 y sin cambios en la concentración de calcio lo cual confirma que el efecto se logra a través de la síntesis y secreción. Una reducción de la sensibilidad de los receptores de calcio puede ser determinante para el aumento de la PTH ya que se requiere un aumento de la concentración del calcio para la inhibición de la actividad de la adenylciclasa.

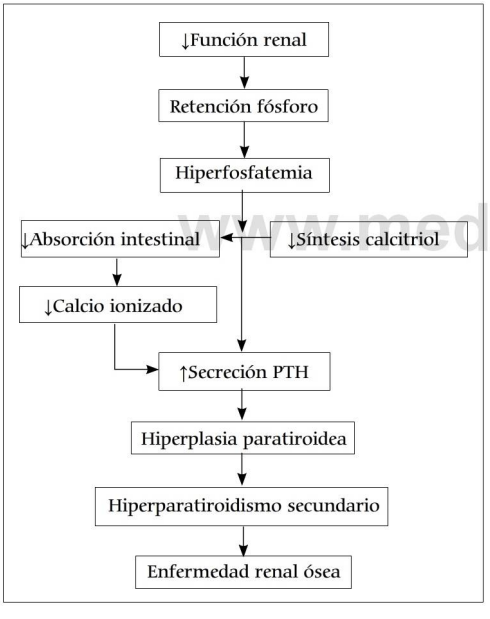


Figura 1. Evolución de la insuficiencia renal.

Todos los factores descritos, la transformación monoclonal a partir de un estadio de hiperplasia paratiroidea, resistente al calcitriol, con reducción de los receptores de Vit.D y de sensores del calcio constituyéndose una hiperparatiroidismo severo no supresible.

La elevación de la PTH se considera una respuesta compensatoria a los cambios en el metabolismo del fósforo y la reducción de calcitriol dando como resultado un aumento de la excreción de fosfatos y de la producción de calcitriol, logrando la normalización a los niveles iniciales pero con la progresión de la insuficiencia renal, se requieren mayores niveles de PTH hasta cuando la filtración glomerular alcanza el 25% de lo normal y se produce una hiperfosfatemia y déficit de calcitriol permanentes. Esta situación permite recalcar la importancia de la prevención de la hiperplasia paratiroidea mediante la restricción del fósforo en la dieta en la etapa inicial de la insuficiencia renal.

El hiperparatiroidismo secundario no controlado da lugar a enfermedad ósea, usualmente con marcado aumento de remodelación y resorción ósea y mayor volumen osteoide cuya intensidad se relaciona con los niveles de PTH. Esta forma de compromiso óseo es actualmente poco frecuente como consecuencia del manejo precoz de la hiperfosfatemia encontrándose prevalencia de las formas mixtas (enfermedad paratiroidea y toxicidad por aluminio) y las adinámicas, caracterizadas por muy baja formación ósea sin acumulación osteoide y se asocia a bajos niveles de PTH, lo cual puede depender en parte de la presencia de hipercalcemia. Esta complicación ha llevado a establecer un nivel óptimo de PTH entre 65 y 450 pg/ml, para evitar la enfermedad ósea por hiperparatiroidismo o la forma adinámica por muy bajos niveles. También, se ha desarrollado el concepto de que la enfermedad ósea con niveles de PTH < 450 pg/ml requiere biopsia para evaluar el estado de remodelación antes de iniciar calcitriol.

Además del hiperparatiroidismo secundario la experiencia clínica ha permitido establecer el papel del fósforo sérico > 6,5 mg/dl en el aumento de la mortalidad en un 27% en la insuficiencia renal lo cual ha sido relacionado con el efecto del producto Ca x P > 55/72 en la calcificación metastásica coronaria. La hiperfosfatemia parece estimular la diferenciación osteoblástica de las células musculares lisas y así inducir la calcificación extracelular.

La calcificación de la válvulas mitral y aórtica también ocurre muy frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis

www.medilibros.com

y provoca disfunción de la válvula y se relaciona con el riesgo de calcificación coronaria y miocárdica y lleva a arritmias, insuficiencia cardíaca, isquemias y tromboembolismo.

La calciphyacilaxis o arteriolopatía urémica calcificante es una manifestación rara, mucho más en pediatría. Histológicamente muestra calcificación arteriolar de la grasa subcutánea y dermis que se manifiesta por nódulos o placas rojizas dolorosas. Su presencia determina una mortalidad de 45-65%.

Tratamiento

El método más eficaz para corregir la hiperfosfatemia es reducir su ingestión o bloquear su absorción. El bloqueo de la absorción puede lograrse con la administración de sales de hidróxido de aluminio o de calcio que queman el fósforo y limitan su absorción pero tienen el riesgo de la intoxicación con aluminio o la producción de hipercalcemia y calcificaciones cardiovasculares y de tejidos blandos.

La terapia con calcitriol estaría indicada para normalizar niveles deficientes y para suprimir el hiperparatiroidismo no controlable con las medidas anteriores.

Los marcadores clínicos del buen manejo serían: niveles de P, < 5mg/dl. Calcio total de 10,0 a 11,0 mgs. El producto Ca x P = 50-55. Y niveles de PTH entre 65-450.

HIPOFOSFATEMIA

Se considera hipofosfatemia la concentración sérica por debajo de 2,5 mgs/dl (0,83mmol/L); su presencia altera de la mineralización ósea y ocasiona raquitismo en los niños y osteomalasia en el adulto. La depleción de ATP (trifosfato de adenosina) explica la disfunción celular.

Cuadro clínico

El fósforo interviene en la entrega de oxígeno a los tejidos por lo tanto su carencia conduce a hipoxia tisular con muerte celular principalmente musculoesquelética y de glóbulos rojos. El esqueleto es el órgano más dañado pues presenta alteraciones en la mineralización de la matriz, o sea que lleva a raquitismo u osteomalasia.

La disminución de la energía disponible por la menor síntesis de ATP da lugar a efectos patológicos que afectan el músculo estriado, produciendo miopatías hasta depresión respiratoria, cardiomiopatía y rabdomiolisis y disfunción del 2-3 DPG eritrocítico con un aumento en la afinidad de la Hb por el oxígeno y puede producir hemólisis, disfunción plaquetaria, trombocitopenia y acortamiento de la supervivencia y alteraciones en la coagulación. También se afecta la serie blanca con disfunción leucocitaria.

Además, la hipofosfatemia estimula la síntesis de la 1,25 (OH)2 D3 que aumenta la absorción de Ca y contribuye a la hipercalciuria.

Hipofosfatemia causas: (Tabla 2)

Las tres causas incluyen redistribución interna, aumento de la excreción urinaria y disminución de la absorción intestinal.

Tabla 2.

A. Causas de hipofosfatemia
1. Redistribución interna: Alcalosis respiratoria (dolor, ansiedad, intoxicación por salicilatos, sepsis) 2. Fase de recuperación de la desnutrición 3. Recuperación de la ketoacidosis diabética 4. Insulina, glucagón, glucosa, fructuosa 5. Síndrome de hueso hambriento.
B. Aumento de la excreción urinaria
1. Hiperparatiroidismo 2. Alteraciones de la actividad de la vitamina D (deficiencia, raquitismo dependiente de la vitamina D, raquitismo hipofosfatémico, raquitismo vitamina D resistente ligado al cromosoma X 3. Defectos tubulares renales, tumores malignos, trasplantes renales, síndrome de Fanconi, inhibición de la anhidrasa carbónica, acidosis metabólica o respiratoria, hipervolemia aguda.
C. Disminución de la absorción intestinal
Restricción severa del fósforo en la dieta Diarrea crónica Esteatorrea Secuestrados del Pi a nivel intestinal que impiden la absorción.

La redistribución interna es la causa más frecuente y puede ser inducida por varias situaciones: alcalosis respiratoria, el aumento de la producción de insulina durante la administración de glucosa, en la fase de recuperación de la

ketoacidosis diabética y en la etapa de recuperación del paciente desnutrido. En estas situaciones se estimula la glicólisis que estimula la incorporación de Pi e intermediarios glicolíticos, (glucosa fosforilada) y desviación intracelular de fósforo. En el síndrome del hueso hambriento posparatiroidectomía para la corrección del hiperparatiroidismo, el depósito masivo de fósforo y calcio en el hueso produce hipocalcemia e hipofosfatemia. La alcalosis respiratoria puede ser una causa frecuente de hipofosfatemia en situaciones de acidosis, ansiedad, dolor, sepsis, pero usualmente no presenta síntomas, dada la pronta recuperación de la situación médica pero puede hacerse sintomática de acuerdo al grado de hipofosfatemia tal como ocurre en pacientes desnutridos o alcohólicos.

Aumento de la excreción urinaria de fósforo ocurre en el hiperparatiroidismo primario el cual produce hipercalcemia e hipofosfatemia moderada. Los defectos de la actividad de la vitamina D producen hiperparatiroidismo secundario con características similares pero agravada por una disminución de la absorción intestinal de P. Puede ocurrir por la disminución de la síntesis de vitamina D, o como consecuencia a una falta de exposición al sol o una ingestión deficiente; en la insuficiencia hepática por deficiente hidroxilación 25 de la vitamina D reduciendo el sustrato para la 1 alfa hidroxilasa en el riñón.

Las pérdidas urinarias ocurren en los defectos de transporte de fosfatos en el túbulo proximal, incluyendo el síndrome de Fanconi, ocasionalmente en presencia de tumores malignos, la inhibición de la anhidrasa carbónica con acetazolamida, después de trasplantes renales y en la hipervolemia aguda.

La pérdida renal de fosfatos por defecto tubular proximal determina una fracción excretada mayor del 5%. En la actualidad existen cuatro entidades con la característica de enfermedad ósea y alteración de la regulación de la vitamina D.

La hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X.LH) tiene forma de herencia dominante, una mayor prevalencia (1 en 20.000) y tiene dos homólogos murinos, Hyp y Gy lo cual ha permitido estudiar el mecanismo de pérdida de Pi. El gene responsable ha sido identificado y descrito como PHEX. (Phosphate regulating gene), similar a las endopeptidasas en el cromosoma X. El papel del PHEX sería la inactivación de un factor fosfatúrico o de conservación del Pi de manera que el daño producido sería un exceso de factor fosfatúrico o una deficiencia del factor conservador de Pi pero estos sustratos no han sido identificados, sin embargo, se ha demostrado que PHEX se expresa de predominio en osteoblastos, osteocitos y odontoblastos pero no en el riñón, de manera que el efecto no sería a nivel renal sino de un factor circulante.

Otras formas de hipofosfatemia se describen como raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR) con un gene, factor de crecimiento fibroblástico que inhibe la reabsorción tubular en forma similar a lo que ocurre en la XLH. Conceptos recientes tratan de unificar bajo un solo mecanismo genético las formas XLH y DHR.

La osteomalacia hipofosfatémica oncogénica es una forma adquirida y rara que comparte los aspectos clínicos y bioquímicos con las anteriores pero los pacientes presentan además debilidad muscular, fatiga y fracturas. La mayoría de los tumores son de origen mesenquimal a través de la secreción de un factor hormonal llamado fosfatonina (phosphatonina) y la resección del tumor produce desaparición de la enfermedad y la inyección de extractos tumorales inhibe el trasporte Na/Pi.

El raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria comparte los hechos del grupo anterior (retardo de crecimiento, deformidades óseas, pérdida de Pi e hipofosfatemia pero se diferencia por el aumento compensatorio de los niveles de 1,25 (OH)2D y la hipercalciuria. Este último componente de la enfermedad se corrige con la administración de Pi, lo cual permite establecer que el defecto causal es la reabsorción de Pi en el túbulo proximal por los trasportadores Na/P (NpT2).

Tratamiento

En presencia de hipofosfatemia el enfoque terapéutico se basa en la presencia o ausencia de síntomas y la magnitud de los niveles bioquímicos.

Cuando el P sérico esté entre 1,5 y 2,5 mg/dl sin manifestación clínica del déficit no hay indicación de la administración de fosfatos.

www.medilibros.com

En la hipofosfatemia moderada cuando los niveles de fosfato se encuentran entre 1,0 y 1,5 mgs (0,32 y 0,48mmol/L y con frecuencia no hay síntomas es fundamental identificar la causa para eliminarlas, tal como el uso de antiácidos, diuréticos y andrógenos.

Si no es suficiente se debe recurrir a la administración de fosfatos por vía oral en los alimentos o en preparados de este elemento dividido en cuatro dosis. La leche descremada proporciona 0,9 a 1 mg de fosfato y calcio por mililitro y se indica especialmente en niños desnutridos debido al aporte nutritivo y proteico.

La solución de fosfatos debe contener 13 gm de fosfato sódico dibásico y 58,5 gm de ácido fosfórico (NF 85%) en un litro de agua; 1 mililitro contiene 30 mgs de fósforo elemental. Para niños con raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D se inicia el tratamiento con 5cc c/4 horas cinco veces al día. La dosis se incrementa de manera progresiva hasta alcanzar 15ml/dosis. Durante el tratamiento es necesario determinar los niveles de fosfatos para mantener un balance correcto porque el exceso de Pi produce hiperparatiroidismo y exacerbacion del defecto óseo y el exceso de 1,25 (OH)2D3 lleva a hipercalcemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis. El tratamiento debe mantener el producto Ca x P < 55 y los niveles de P < 5.

Tabla 3. Causas de hipofosfatemia grave.

Alcoholismo crónico y síndrome de supresión alcohólica
Administración de antiácidos secuestradores de fosfatos
Recuperación de cetoacidosis diabética
Síndrome recuperación nutricional
Hiperalimentación
Trasplante renal.

LECTURAS RECOMENDADAS

Hiperfosfatemia

Lopez. Hilker D, Dusso AS, Rapp NS. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. Am J. Physiol 1990; 259: F 432-F437.

Slapofolsky E, Finch J, Danda M et als. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. J. Clin invest 1996; 97: 2534-2540.

Almadan Y, Canalejo A, Hernández A et als. Direct effect of phosphorus in PTH secretion from whole parathyroid gland in vitro. J. Bones Mineral Res 1996; 11: 970-976.

Almadan Y, Canalejo A, Ballesteros E et als. Regulation of arachidonic acid production by intracellular calcium and parathyroid cells: Effect of extracellular phosphate J. Am Soc Neprhol 2002; 13: 693-698.

Melluche H.H. Meniere Faugere MC. Understanding and managing hyperphosphatemia in patients with chronic renal disease. Clinical nephrology 1999; 52: 267-277.

Quinibi W.Y. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end stage renal disease. Kidney Int 2004; 66: S8-S12.

Arik N, Basoglu T, Sungur C et als. Hyperphosphatemia: a serious factor preventing possible intravenous calcitriol therapy. Nephron 1999; 2: 77-78.

Sherrard DJ, Hercz, G, Pei Y, Malency NA. The spectrum of bone disease in end stage renal failure and evolving disorder. Kidney Int 1993; 43: 436-442.

Slapofolsky E, Dusso A, Brown AJ. The role of phosphorus in the development of secondary hyperparathyroidism and parathyroid cell proliferation in chronic renal failure. Am J. Med Sci 1999; 317: 370-376.

Quinibi WJ, Consequences of hyperphosphatemia in patients with end stage renal disease. Kidney Int 2004, 90 S8-S12.

Marchais SJ, Metivier F, Guarín AP, Fordon GM. Association of hyperphosphatemia with hemodynamic disturbances in end stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 2178-2183.

Rostard GS, Tilman DB. Parathyroid hormone, Vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. Kidney Int 1999; 56: 383-392.

Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non ulcerating: Risk factor, outcome and therapy. Kidney Int 2002; 61: 2210-2217.

Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et als. Association of elevated, serum PO4, Ca x PO4 and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodyalisis patients. J. Am Soc Nephol 2001; 12: 2131-2138.

Foley RN. Sarnak MS. Clinical epidemology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32(Supp 3): S112 -S119.

Slapofolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Nephrology Dial Transplant 1996; 11(Supp 3): 130-135.

Hipofosfatemia

Kumar R., Tumor induced osteomalacia and the regulation of phosphate homeostasis. Bone 2000; 27: 333-338.

Clark BL, Wynne AG, Wilson DM, Fitz Patrick LA. Osteomalacia associated with adult Fanconi syndrome: clinical and diagnosis features Clin. Endocrinol 1995; 43: 479-484.

Econs MJ, Francis F. Positional cloning of the PHEX gene. New insights into the pathophysiology of X linked hypophosphatemic rickets Am J. Physiology 1997; 273: F489 F498.

Terenhouse HS. X linked hypophosphatemia. A homologous disorder in humans and mice, Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 333-341.

Felipe Mota Hernández y Luis Velásquez Jones. Fósforo, Regulación. Hipofosfatemia en trastornos clínicos de agua y electrolitos. Mc Graw Hill Interamericana. Impreso en México 2003.

Hodgson SF, Hurley DL, Acquired hypophosphatemia. Endocrinol Metabol Clin. North Am 1993; 22: 397-409.

Knochel J, Agarwal R, Hypophosphatemia and Hyperphosphatemia. In Brenner BM. The Kidney Philadelphia, Saunders 1996.

Weisinger JR, Ballorin Font E. Magnesium and Phosphorus. The Lancet 1998; 352: 391-396.

V. Equilibrio ácido-base

Nuevos conceptos en el manejo del equilibrio ácido-base: Teoría de Stewart

29

Jaime Forero Gómez, MD

Durante los últimos años hemos sido testigos de múltiples cambios en los tratamientos para tratar enfermedades, utilizar aparatos y diagnosticar por medio del laboratorio diversas patologías, lo que ha permitido disminuir en forma notoria la estancia, costos, morbilidad y mortalidad de los niños en estado crítico.

Estos cambios han sucedido no secundarios al descubrimiento de nuevas tecnologías sino el redescubrir principios fisiológicos y replantear nuevas teorías y tratamientos con base en conceptos estudiados y analizados en forma previa.

Entre éstos, podemos mencionar el enfoque diferente que vienen sucediendo para estudiar los métodos de tratamiento y valoración del equilibrio ácido base (EAB) con énfasis en la acidosis metabólica.

INTRODUCCIÓN

La acidosis metabólica ha sido tratada como una enfermedad y no como causa de un problema. La acidosis en niños ingresados a cuidado intensivo es consecuencia de un proceso asociado y no un padecimiento.

Hay diversos estudios que demuestran que es más importante encontrar y tratar la causa de una acidosis (1) que la magnitud de ésta en la mortalidad y morbilidad de un niño (2). En forma clásica, la acidosis metabólica es definida como la disminución del pH sanguíneo en respuesta a una disminución del bicarbonato (1). La disminución del pH en sangre depende de la concentración de PCO_2 que refleja la respuesta respiratoria al componente metabólico (1).

La acidosis láctica es definida como una concentración de lactato mayor de 5 mmol/L y pH menor de 7,35 (3). Sin embargo, la mayoría de instituciones clínicas no miden los niveles de lactato en forma rutinaria.

Cambios agudos en el pH sanguíneo inducen poderosos efectos regulatorios a nivel de la célula, plasma y sistemas orgánicos en general (4–7)

En forma clásica se ha referido que la acidosis deprime la contractibilidad y produce insuficiencia miocárdica, disminuye el efecto de las catecolaminas y produce trastornos del ritmo cardíaco. Estos estudios fueron realizados en animales y hoy en día se ha visto que no tienen ninguna aplicabilidad en humanos (7–10).

Estudios recientes han demostrado (7–10) que la acidosis produce estos efectos cuando el pH sanguíneo es menor a 6,4. Disminuciones bruscas del pH de 7,4 a 7,0 no tienen ningún efecto en la contractibilidad ni en la acción sobre el miocardio al administrar catecolaminas. Las alteraciones son secundarias a la hipoxia y no a la acidosis (9).

Si en presencia de acidosis metabólica se observa hipercalemia hay que buscar otras causas de hipercalemia diferente a la acidosis (necrosis tisular, insuficiencia de insulina, altos niveles de catecolaminas). La acidosis metabólica se considera protectora para múltiples funciones en el organismo: en el sistema inmune influencia la respuesta inflamatoria a través de dos mecanismos:

1. Incrementa la liberación de catecolaminas endógenas lo que induce la liberación de citoquinas pro y antiinflamatorias.
2. La acidemia actúa en forma directa en la producción de citoquinas por parte de las células inflamatorias. Jensen (8) ha mostrado que al añadir ácidos con un pH de 6,75 a los polimorfonucleares se incrementa la producción de factor necrótico tumoral por incrementar la transcripción de genes (11)

La acidosis se considera protectora para la función celular cuando no existe sustrato metabólico. En casos de reanimación cardiopulmonar con aplicación de múltiples sustancias la presencia de acidosis posterior a las maniobras se relaciona con mayor mortalidad (7, 8, 11).

En casos de anoxia celular el efecto protector de la acidosis extracelular es muy importante (1) y es enlazado al efecto metabólico similar a la hipotermia debido a la conformación de algunas enzimas intracelulares que impiden la destrucción de la célula. Este efecto es benéfico para las células anóxicas pero peligroso en las células normales (1-3).

Una célula anóxica o isquémica puesta en un buffer con pH de 6,5 a 7,0 puede sobrevivir varias horas. Si la misma célula es incubada en un buffer con pH de 7,40 muere en contados minutos (4). Al iniciar la corrección de la acidosis con bicarbonato, la célula comienza a morir por un efecto denominado fenómeno de la paradoja del pH (4, 11).

Por estos hallazgos hoy en día se refiere a que si tratada la causa de la acidosis metabólica persiste un pH menor de 7,0 debe considerarse la infusión de álcalis para mejorar el pH no buscando su corrección total, pues normalizarlo en forma brusca produce alteraciones celulares severas e irreversibles en especial del sistema nervioso central (7).

Hoy en día, el tratamiento de la acidosis implica analizar y corregir la causa, asegurar entrega y consumos de oxígenos adecuados, reducir consumos a través de sedación y ventilación mecánica y en algunos casos severos (pH menor de 7,0) alcalinizar la sangre a través de la administración de bicarbonato de sodio (1-11).

DIAGNÓSTICO

Se acepta que cambios en la concentración de hidrogeniones (pH) ocurren como resultado de cambios en los ácidos volátiles ($PaCO_2$) y no volátiles (ácido láctico, sulfúrico, hidroclórico, etc.). En la clínica los cambios en los ácidos volátiles son referidos como parte respiratoria y los no volátiles como parte metabólica (5).

Hay tres métodos para cuantificar los desórdenes del equilibrio ácido base y cada uno difiere del otro en la forma como se cuantifica el componente metabólico usando el bicarbonato de sodio (en función de la $PaCO_2$) (teoría clásica), la base exceso estándar y la diferencia iónica fuerte (5). La diferencia entre ellos es conceptual en la forma en que valoran la causa de la acidosis (tabla 1).

Tabla 1. Métodos para cuantificar las alteraciones del equilibrio ácido base.

Medición del bicarbonato: Teoría clásica de Henderson-Hasselbach
Medición de la base exceso: Singer y Hasting
Diferencia iónica fuerte: Setwart-Figge-Fencl

TEORÍA CLÁSICA

Los métodos tradicionales de tratamiento de la acidosis metabólica se fundamentan en la administración de sustancias alcalinizantes como el bicarbonato de sodio y son valoradas midiendo la concentración del bicarbonato (HCO3) en la sangre (1-3). Si la acidosis metabólica es aislada y el paciente respira por sí mismo, la importancia de la hiperventilación es predecible y una simple fórmula puede darnos el valor de la $PaCO_2$ con base en el HCO_3- que es así:

$$PaCO_2 = 1{,}5[HCO_3] + 8$$

Si el PCO_2 es mayor al predecible, la disminución del pH es más importante reflejando la presencia de una acidosis respiratoria asociada. La teoría clásica se fundamenta en la ecuación de Henderson and Hasselbach que anotamos a continuación. Es importante observar que si cambia la $PaCO_2$ cambia el bicarbonato y si cambia el bicarbonato se altera la $PaCO_2$.

$$pH = pK \times \log[HCO_3 -/(0{,}0_3 \times pCO_2)] \quad (1)$$

$$pCO_2 = (1.5 \times HCO_3 -) + 8 \quad (2)$$

$$pCO_2 = (40 + BES) \quad (3)$$

Luego, la ecuación 1 nos permite clasificar las alteraciones de acuerdo al tipo primario de acidosis (5-7, 12-14). Si el problema persiste se modifican los valores del $PaCO_2$ y el HCO_3-

buscando compensar la alteración en el pH. La ecuación 1 no permite diferenciar alteraciones agudas de las crónicas en el EAB. Por tal motivo se crea la ecuación 2 que nos da los valores esperados de la $PaCO_2$ en función de la acidosis metabólica medida por el bicarbonato encontrado. El HCO_3- sin embargo, no valora los amortiguadores del organismo por lo que se adapta la fórmula en función a la base exceso estándar que teóricamente cuantifica todos los amortiguadores presentes en la sangre.

Esta ecuación 2 no permite ver la severidad de la alteración metabólica en forma similar a la cuantificación del componente respiratorio, no cuantifica otros ácidos diferentes al carbónico y el bicarbonato, no se regula en forma independiente de la producción del gas carbónico. Si la $PaCO_2$ se incrementa siempre se aumentará el bicarbonato y esto no es alcalosis. De estas falencias nace la definición de base exceso (1, 3, 7, 15).

BASE EXCESO

En 1948, Singer y Hasting proponen el término base buffer o base amortiguadora (16), y la definen como la suma del bicarbonato con los amortiguadores ácidos débiles no volátiles (A-). Un cambio de la base buffer corresponde a un cambio en el componente metabólico. Varios autores redefinieron el término (1-16) y propusieron el término de base exceso (BE).

La BE es la cantidad de acidosis o alcalosis metabólica definida como la cantidad de ácido o base que puede ser añadido a una muestra de sangre in vitro en orden de normalizar el pH de la muestra a 7,40 mientras el PCO_2 se mantiene en 40 mms de Hg (1-5, 16). Sin embargo, esta definición es útil en trabajos in vitro; cuando se aplica a la clínica se modifica por cambios en la $PaCO_2$ por lo que pierde sensibilidad y especificidad. Esta ecuación no tiene en cuenta todo el espacio extracelular (LEC) por lo que se modificó buscando el equilibrio en todo el LEC adaptando la fórmula para ser aplicada con cifras de hemoglobina de 5 g/dL y se denominó base exceso estándar. Este estimativo empírico mejora la sensibilidad de la medición de la base exceso. El mejor método de medición de BE estándar se basa en la ecuación de Van Slyke (10, 13, 16, 17) que no describimos y es dada en la actualidad por todos los equipos de gases arteriales.

Al igual que en la ecuación de Henderson Hassebalch, la medición de la base exceso no cuantifica el componente metabólico del EAB. La base exceso no es regulada por el cuerpo ni puede ser excretada o reabsorbida por los riñones. El bicarbonato utilizado en su medición no es un ácido o base fuerte y la adición a la sangre, cuando se pretende corregir una acidosis, no es valorada por la cifra de la base exceso estándar. La base exceso es alterada por los mayores amortiguadores que tienen el cuerpo como son las proteínas plasmáticas, la hemoglobina y en forma final y minoritaria el HCO_3.

De estas falencias nace la propuesta de Stewart (6), modificada por Fencl y Leite (18) fundamentada en las propiedades físico-químicas y fisiológicas de las diferentes soluciones corporales.

www.edicionesdlibros.com

STEWART. DIFERENCIA IÓNICA FUERTE

La propuesta de Stewart (6, 9) considera que el pH y bicarbonato son variables dependientes que se afectan solamente por 3 variables independientes al cambiar el grado de disociación del agua a iones H^+ y son (tabla 2):

a. El $PaCO_2$
b. La diferencia iónica fuerte (DIF). Normal 38-42 mmol/ L (6). A más pequeña más baja el pH (6)
c. La concentración de ácidos débiles (ADP) en plasma (albúmina y fosfato) (8, 9, 18). La Hb contribuye a la concentración de ácidos débiles en sangre (7).

Otra definición de la teoría de Stewart es que tres variables independientes determinan el pH en plasma por cambiar el grado de disociación del agua en hidrogeniones (15). Esas tres son las anteriores. La diferencia es más conceptual.

Tabla 2. Variables que afectan el grado de disociación del agua a H^+ según Stewart.

Variables dependientes	Variables independientes
PH	$PaCO_2$
Bicarbonato	Diferencia iónica fuerte (DIF)
	Concentración de ácidos débiles

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE LAS SOLUCIONES BIOLÓGICAS (STEWART)

Stewart (6, 15) menciona que las soluciones biológicas corporales, al igual que las soluciones físico-químicas están reguladas por principios básicos los cuales no son tenidos en cuenta cuando se valora el EAB en base a las teorías clásicas.

Las soluciones biológicas tienen dos principios fundamentales:

1. Electroneutralidad: en solución acuosa, la suma de los iones cargados positivo es igual a la suma de los cargados negativo
2. Conservación de masa: significa que la cantidad de una sustancia permanece constante a menos que sea añadida, removida o destruida.

www.medilibros.com

Además, todas las soluciones biológicas son acuosas (compuestas de agua) y la mayoría son alcalinas (más concentración de OH- que H^+). Este concepto en medicina clínica es ignorado y es de vital importancia. Las soluciones acuosas tienen una fuente inagotable de hidrogeniones. El agua disocia sólo en H^+ y OH- pero los electrolitos y el CO_2^- producen poderosas fuerzas electroquímicas que influyen en la disociación del agua (6). En forma similar, las soluciones alcalinas se comportan muy diferentes a las ácidas en la influencia que ejercen en los cambios en el pH (6, 13).

Para explicar lo anterior describimos el siguiente ejemplo (4, 15-18): el agua pura es una solución neutra debido a que la concentración de H^+ y OH- son iguales. La concentración de esos iones es determinada solamente por la extensión a la cual el agua se disocia y se define por la constante Kw. La disociación del agua es sensible a la temperatura debido a que la Kw puede ser igual todo el tiempo y entonces Kw = H^+ x OH-. Si añadimos 10 mEq/l de Na^+ y 10 mEql/l de Cl- a 1 L de agua se tiene una solución acuosa que contiene H^+, OH-, Na^+, Cl- y agua molecular. Esta solución no contienen ninguna molécula de NaOH, HCl, NaCl debido que el Na^+ y Cl- son iones fuertes y como tales son totalmente disociados en agua. Esta solución es neutral por definición y a temperatura de 25° la concentración de ambos, H^+ y OH- son aproximadamente 100 mEq/l a pH de 7,0.

Si añadimos 10 mEq/l de HCl tendremos una solución que contiene 10 mEql/ de Na^+ y 20 mEql/L de Cl-. Esta solución es ácida: OH- = 4 x 4 x 10^9 mEq/L, y H^+ = 10 mEq/L. Note que en esta solución la concentración de H^+ se incrementa por la cantidad de H^+ añadido.

Si añadimos 10 mEq/l de NaOH en vez de HCl, la solución contiene 20 mEq de Na^+ y 10 mEq de Cl -y será alcalina: OH = 4x4 x 10^9 mEql y OH= 10 mEql/L. Si añadimos 5 mEq de HCL a esta solución alcalina, la solución contendrá 20 mEq de Na^+y 15 mEq de Cl-. La concentración final será 8,8 x 10^9 mEq/ L y el OH- es 5 mEq/L (4).

DETERMINANTES DE LA CONCENTRACIÓN DE HIDROGENIONES (H^+)

El organismo mantiene la concentración de H^+ en rangos nanomolares (36-43 nmol/L) mientras los demás iones son mantenidos en concentraciones milimolares.

Una razón es la alta densidad de carga del H+ debido a su relación entre carga y masa. Para una solución acuosa el mayor determinante y fuente de H^+ es el agua y las determinantes del H con las determinantes de la disociación del agua.

En una solución tan compleja como el plasma sanguíneo hay tres variables independientes que determinan la concentración de H. Esas variables con causales y no correlacionadas; esta distinción entre independientes y dependientes y entre acusación y correlación es muy importante en el equilibrio ácido base así como en otras áreas científicas (2-6, 14-19).

Las soluciones biológicas tienes dos tipos de variables, dependientes e independientes (tabla

3) (2-6, 14-19). Las dependientes se denominan así porque sus cambios son siempre secundarios, es decir cambian su concentración solamente cuando han variado las variables independientes.

Variables independientes:
1. $PaCO_2$
2. DIF
3. A^{TOT}

Variables dependientes:
1. H^+
2. OH-
3. CO_3^-
4. Ácidos débiles
5. HCO_3^-

Este método permite valorar el EAB donde los mecanismos convencionales son incapaces de hacerlo (21). Balasubramanyan y colaboradores proponen que además predice niveles de lactato en niños enfermos (22).

Tabla 3. Variables que determinan la concentración de H^+ en el plasma sanguíneo.

www.medilibros.com

Variables dependientes	Variables independientes
H^+	$PaCO_2$
Bicarbonato	Diferencia iónica fuerte (DIF)
OH-	Concentración de ácidos débiles
CO3-	
Ácidos débiles)	

Procederemos a describir cada variable:

Dióxido de carbono ($PaCO_2$)

El CO_2- es un determinante independiente del pH y es producido por metabolismo celular o por la titulación del HCO_3- por ácidos metabólicos (16-20). Normalmente la ventilación alveolar se ajusta para tener la PCO_2 entre 35 y 45 mmHg. Cuando la ventilación alveolar es incrementada o disminuida sin relación a la $PaCO_2$ existe una alteración del EAB respiratorio. La producción del CO_2- corporal es igual a 15000 mmol día de ácido carbónico. Los ácidos no respiratorios producidos por el cuerpo son iguales a 500 mmol día (16-20).

El centro respiratorio en respuesta al $PaCO_2$, pH, PaO_2, ejercicio, ansiedad, debilidad controla la ventilación alveolar. La relación entre ventilación alveolar y $PaCO_2$ mantiene la $PaCO_2$ en más o menos 40 mm de Hg. Si la eliminación de la $PaCO_2$ se altera y se incrementa, aumentará los H^+ y HCO_3^- según la ecuación de Henderson Hasselbach. Luego este cambio en HCO_3- es mediado por equilibrio químico y no por adaptación sistémica. Igualmente este cambio en HCO_3- no amortigua la concentración de H^+ y no hay cambio en la base exceso estándar.

Acidosis tisular siempre hay cuando existe acidosis respiratoria por la fácil difusión del CO_2- a los tejidos. Si la alteración en la $PaCO_2$ persiste, el cuerpo tratará de compensar modificando otra variable independiente determinante del pH llamada la disociación de iones fuertes (DIF).

Electrolitos (iones fuertes)

Los iones se clasifican por su carga eléctrica en positivos y negativos y por la tendencia a disociarse en soluciones acuosas a pH fisiológico (10). Algunos se disocian completamente en agua: Na^+, K-, Ca^+, Mg^+ y Cl-, por esto se llaman iones fuertes. Los más importantes son el Na^+ y el Cl- y tu tasa es la que determina la DIF.

Están los iones débiles los cuales pueden existir cargados (disociados) o no cargados y son la albúmina, el fosfato y HCO_3^-. Ciertos iones como el lactato- son casi totalmente disociados por lo que se consideran iones fuertes en condiciones fisiológicas.

En una solución salina neutral que contiene solo agua, Na^+ y Cl- la suma de los cationes fuertes (Na^+) menos la suma de aniones fuertes (Cl-) es 0 (Na^+= Cl-) (5, 6, 10). En el plasma, la suma de los cationes fuertes (Na^+) sobrepasa en número la suma de los aniones fuertes (Cl-). La diferencia entre la suma de los cationes fuertes y los aniones fuertes es conocida como:

Diferencia de iones fuertes (DIF)

La DIF tiene un efecto electroquímico poderoso en la disociación del agua y por lo tanto en la concentración de H^+. Cuando la DIF se positiviza el H^+ un catión débil se disminuye y el pH se incrementa para mantener la electroneutralidad (4-6, 11, 13).

La diferencia iónica (DIF) refleja la carga neta de todos los iones fuertes presentes en el plasma y es igual a la diferencia entre la suma de todos los cationes (Na^+, K^+, Ca^+, Mg^+) menos la suma de todos los aniones (Cl-, lactato-, otras sales aniónicas).

En plasma en humanos sanos la DIF está entre 38 y 42 mmol/ L (4). En pacientes críticos la cifra varía.

La propuesta de iones fuertes es basada en la ley de conservación de masas y electroneutralidad. Alguna discrepancia en la DIF calculada de la medida en forma directa permite la detección de aniones no medibles en la forma de iones gap fuertes (gap iónico fuerte). Esto, en forma cuantitativa representa la concentración de aniones fuertes no medidos como un resultado de la producción de acidosis tisular metabólica. Tiene validación clínica (4-6, 11, 13).

Por principios de electroneutralidad el plasma sanguíneo no puede ser cargado y debe ser balanceado por cargas negativas remanentes que balancean la DIF provenientes del PCO_2 y los ácidos débiles y en menor cantidad del ión OH^-. A pH fisiológico la contribución del OH- es muy pequeña del orden de nmol/L y es ignorada. La concentración total de ácidos débiles (A_{TOT}) (albúmina y fosfatos) deben considerase juntos entonces $A_{TOT} = AH + A$.

Entonces la DIF se la sangre puede ser estimada del valor de la carga negativa remanente debido a que DIF – (CO_2 + A-) = 0.

Este valor de DIF ha sido denominado DIF efectivo y no es diferente de la base buffer descrita hace años (4-6, 11-13). Luego la DIF efectiva y la base buffer son imágenes en espejo la una de la otra. Ahora recordemos que la BE estándar es igual a la base buffer in vivo y define el cambio en la DIF del punto de equilibrio donde el pH es igual a 7,4 y la $PaCO_2$ es igual a 40 mmHg.

Un método alternativo de calcular la DIF (tabla 4) es:

DIF = ($Na^+ + K^+ + Ca2^+ + Mg2^+$) – (Cl- + lactato-)

Y esto es usualmente referido como la DIF aparente entendiendo que algunos iones no medidos pueden estar presentes. La DIF aparente mide la carga neta de iones considerando entre los aniones solo al Cl-. La DIF efectiva considera a los demás aniones del organismo. La DIF efectiva y la aparente no son estimaciones perfectas de la DIF verdadera.

Tabla 4. Fórmulas para calcular la DIF, el GIF y el anion gap en personas normales y hipoalbuminémicas

$A_{TOT} = AH + A$
DIF e = DIF – (CO_2 + A-) = 0
DIF a = ($Na^+ + K^+ + Ca_2^+ + Mg_2^+$) – (Cl - + lactate -).
GIF = DIF a – DIF e
AG = GIF + A-
A- = 2 (albúmina(g/dl)) + 0,5(fosfatomg/dl)
GIF = AG – A- (Fórmula del AG en personas con hipo albuminemia)
Anion gap (AG) = ¨ (Na^+) + (K^+)- (CL-) + (HCO3-) (en personas normales)
AG ajustado (mEq/l)= AG observado + 0,25 (x (álbum normal) – álbum observada) (gr/l) en personas con hipoalbuminemia

Convenciones:
A_{TOT} = Concentración total de ácidos débiles (albúmina y fosfato)
DIF e = Diferencia iónica fuerte efectiva
DIF a = Diferencia iónica fuerte aparente
GIF = Gap iónico fuerte
AG = Anión gap
A- = Ácidos débiles

Las muestras de sangre de algunos pacientes pueden tener iones fuertes no medidos (sulfato, cetonas) haciendo que la DIF aparente no sea un valor real. Estos pacientes también pueden tener iones débiles anormales (proteínas) humanas; en ellos la DIF aparente y la efectiva son idénticas y luego dan valores aproximados de la DIF.

Cuando la DIF aparente y la efectiva son no iguales esto es llamado el **Gap iónico fuerte** (GIF) donde GIF = DIF aparente – DIF efectiva (tabla 4).

www.medilibros.com

El GIF es positivo cuando los aniones no medibles exceden a los cationes no medidos y negativa cuando los cationes no medidos exceden a los aniones no medidos. El gap iónico fuerte es diferente al **anión gap** (AG). Normalmente el GIF es 0 y el AG es 8 a 12 mmol/L. El AG es un estimativo de la suma del GIF + Ácidos débiles (A_-). Luego el AG menos A_- es igual al GIF.

Sin embargo, el anión gap es considerado un mal predictor de hiperlactoacidemia en niños en estado crítico debido a los efectos de la hipoalbuminemia, la presencia de aniones no medibles y la naturaleza multifactorial de la acidosis (14).

Para medir los ácidos débiles existe esta fórmula (3, 4):

2(albúmina(g/dl)) + 0,5(fosfatomg/dl) ó 0,2(albúmina (g/l)) + 1,5 (fosfato mmol/l) para unidades internacionales

Entonces el AG normal de una persona sin medición de cationes o aniones no medibles en su plasma es igual a los ácidos débiles donde GIF = AG– A_- = 0. Esta técnica permite calibrar el anión gap de una persona con concentraciones anormales de albúmina y fosfato:

Anión gap (AG) = ¨(Na^+) + (K^+)- (CL-) + (HCO3-)

Si existe anormalidad en las cifras de albúmina plasmática se utiliza la siguiente fórmula:

AG ajustado (mEq/l)= AG observado + 0,25 x (álbum normal) – álbum observada) (gr/l)

ÁCIDOS DÉBILES (TERCERA DETERMINANTE)

El tercer determinante de la concentración de H+ son los ácidos débiles(A_{TOT}) (4-6, 11-13). Los A_{TOT} son predominantemente proteínas en especial la albúmina y los fosfatos.

Recordemos la siguiente fórmula (tabla 4):

$$DIF - (CO_2 + A-) = 0$$

Pero, los ácidos débiles no son una variable independiente pues cambia con cambios en la DIF y la $PaCO_2$ Y A_{TOT} (AH + A-) sí es una variable independiente debido a que su valor es determinado por otros. La identificación de que la A_{TOT} afecta el EAB ha llevado a unos autores a referir que existe una tercera alteración en el EAB.

Sin embargo, independencia matemática y electroquímica no significa independencia fisiológica. Aunque la pérdida de los ácidos débiles del plasma es un proceso alcalinizante no hay evidencia que respalde el hecho de que el cuerpo regula los ácidos para mantener el EAB. Por esto no hay evidencia en tratar la hipoalbuminemia como una alteración en el EAB

FISIOLOGÍA DEL EAB

El EAB es regulado por los diferentes sistemas orgánicos. Describiremos las variables más importantes que regulan el equilibrio iónico en cada sistema orgánico.

Riñón

Para alterar la DIF, el cuerpo debe efectuar cambios importantes en la concentración de iones fuertes. El riñón es el órgano encargado de efectuar estos cambios. Sin embargo, sólo excreta pequeñas cantidades de iones fuertes en la orina cada minuto por lo que alterar la DIF requiere de mucho tiempo. Por esto, el intercambio iónico fuerte efectuado por el riñón es vital; cada ión Cl- filtrado pero no reabsorbido incrementa la DIF.

Debido a que la dieta humana contiene similar cantidad de cationes y aniones fuertes, son requeridas pequeñas cantidades de Cl- para equilibrar. Se acepta que el intercambio ácido por el riñón depende o es mediado a través del balance del cloro. Los estudios tradicionales han enfocado la excreción del H^+ y han enfatizado la importancia del NH_3^- para conseguir este objetivo a través de la eliminación del NH_4^+. Sin embargo la excreción de H^+ por este mecanismo es irrelevante.

El propósito de la amoniagénesis renal es permitir la excreción de CL- sin eliminar Na^+ o K^+. Esto se logra supliendo un catión débil (NH_4^+) para ser excretado con un Cl-.

Luego el NH_4^+ es importante en el EAB no debido a su transporte de H^+ ni a la acción di-

recta en el plasma (NH_4^+ en plasma = < 0,01 mmol/l) sino a su coexcreción con CL-. Recordemos que el NH_4^+ sólo se produce en el riñón (4, 5, 11, 13, 18).

Hígado

La amoniagénesis y glutaminogénesis hepática son importantes en el balance del EAB sistémico y son muy sensibles al pH plasmático. La glutaminogénesis hepática es estimulada por la acidosis. Por ejemplo, de ácido láctico se producen diariamente 1000 a 2000 mEq pero la concentración permanece alrededor de 1 mEq/L, debido a que el lactato es eliminado a través de la gluconeogénesis hepática (4).

El metabolismo nitrogenado hepático puede resultar en la producción de urea, glutamina o NH_4^+. Normalmente el hígado no libera sino muy pequeñas cantidades de NH_4^+, al revés incorpora éste nitrógeno en urea o glutamina (5, 13, 18).

La producción de urea o glutamina por el hígado tiene efectos significantes diversos a nivel del riñón. El riñón usa la glutamina para generar NH_4^+ y facilitar la excreción de Cl-. Luego la producción de glutamina tiene un efecto alcalinizante en el pH sanguíneo.

Lo anterior hoy en día es respaldado por el descubrimiento de la organización anatómica diferente del hepatocito de acuerdo a su contenido enzimático. Los hepatocitos que producen NH_4^+ se localizan cercanos a las vénulas portales y así excretan en primer lugar NH_4^+ (5, 13, 18).

La acidosis inhibe la ureagénesis y bajo esas condiciones más NH_4^+ está disponible para el reciclaje de hepatocitos predispuestos a producir glutamina. El restante NH_4^+ es reempacado o resintetizado como glutamina y transportada al riñón donde facilita la excreción de Cl- e incrementa la DIF.

TRACTO GASTROINTESTINAL

En el estómago, el Cl- es bombeado del plasma a luz intestinal reduciendo la DIF del jugo gástrico con disminución del pH. En el lado plasmático la DIF se incrementa por la pérdida del Cl- y el pH se incrementa, produciendo la llamada *marea alcalina* que ocurre al comienzo de una comida. En el duodeno el Cl- es reabsorbido y el pH plasmático retorna a lo normal (5, 13, 18-20). Si la secreción gástrica es removida por succión o vómito el Cl- progresivamente es perdido y la DIF se incrementa. Por esto es importante recalcar que es la pérdida de Cl- y no la de H^+ la que determina el pH plasmático. Aunque el H^+ es perdido como HCL, éste es también perdido con cada molécula de agua removida. Cuando el Cl- (anión fuerte) es perdido sin perder cationes fuertes la DIF se incrementa y la concentración plasmática de H se disminuye.

Cuando el H+ es perdido como agua (HOH) antes que HCL no hay cambios en la DIF y no hay cambios en la concentración de H^+plasmática.

Páncreas

El líquido pancreático secreta líquidos con DIF más alta que la plasmática y con muy baja concentración de Cl-. Luego el plasma que perfunde el páncreas tiene una DIF disminuida, un fenómeno que se ve una hora después de comer y contrarregula la marea alcalina (18-20).

Si cantidades aumentadas de líquido pancreático se pierden por ejemplo durante drenaje quirúrgico se presentará acidosis por disminución de la DIF plasmática.

En el intestino grueso los líquidos presentes tienen una DIF aumentada debido a que mucho Cl- ha sido removido del intestino delgado y la mayor parte de electrolitos son Na^+ y K^+. Por esto cuando hay diarrea gran cantidad de cationes se pierden con disminución de la DIF plasmática y acidosis resultante.

En endotoxinemia el intestino es capaz de modular la acidosis sistémica al remover aniones del plasma. Cuál es su capacidad compensatoria, se desconoce (1-5, 13, 18).

CORRELACIÓN CLÍNICA

Las alcalosis y acidosis se clasifican de acuerdo al ión comprometido, es decir láctica, hipoclorémica, etc.

De acuerdo a Stewart y Figge (5, 14, 18) una acidosis metabólica puede ser secundaria a dis-

minución de la diferencia iónica (aumento de Cl–, lactato– u otros aniones) o a un incremento en los ácidos débiles (4) (figura 1).

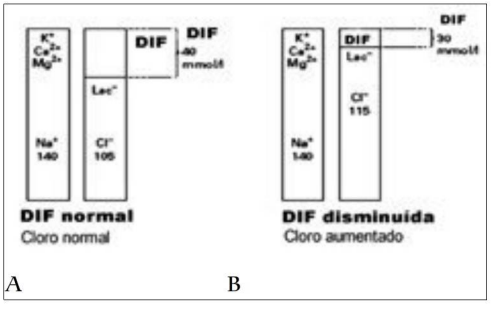


Figura 1. Diagrama que muestra la diferencia iónica fuerte en un paciente con concentración de sodio y cloro normal (a) y en paciente con acidosis metabólica hiperclorémica. (Modificado de 18).

Si la DIF se disminuye hay acidosis metabólica por incrementarse la concentración de H^+. La disminución de la DIF se puede dar por la generación de aniones orgánicos (lactato, cetonas), pérdida de cationes (diarrea), alteración en el intercambio iónico (acidosis tubular renal) o la adición de aniones exógenos (acidosis iatrogénica, intoxicaciones) (tabla 5).

Si la DIF se aumenta (> 40–42 mmol/L) hay alcalosis metabólica al perderse mayor cantidad de aniones que cationes (vómito, diuréticos) o al administrase grandes cantidades de cationes fuertes en relación a aniones fuertes (transfusiones de grandes cantidades de sangre).

En UCI hay más enfermedades que producen acidosis que alcalosis y esto se debe a desórdenes en la homeostasis de cloro, lactato y otros aniones. La acidosis metabólica hiperclorémica ocurre secundaria a la administración de Cl– o a anormalidades en el intercambio de cloro de un compartimiento a otro.

En sepsis o niños en estado postoperatorio es visto que la administración de solución salina normal (0,9%) (SSN) en cantidades excesivas produce acidosis no por diluir el HCO_3^- sino por alterar el contenido de Cl–. La administración del Cl– disminuye la DIF (variable independiente) y aumenta la disociación de agua con mayor cantidad de H^+.

Aunque la SSN tiene igual cantidad de Na^+ y Cl–, el plasma no. Cuando grandes cantidades de SSN se administran la concentración de Cl se incrementa en mayor cantidad que la de Na^+ la SSN tiene 154 mEq de Na^+ y Cl– lo que aumenta en plasma más el Cl –que el Na^+.

Tabla 5. Clasificación de las alteraciones del equilibrio ácido base (Stewart– Figge).

Alteración	Acidosis	Alcalosis
I. Respiratorio	> PCO_2	> PCO_2
II. No respiratorio (metabólico)		
1. DIF anormal		
a) Exceso agua o déficit	< DIF, < Na+	> DIF, > Na+
b) Desequilibrio iones fuertes		
I. Exceso CL– o déficit	< DIF, > CL–	> DIF, < CL–
II. Exceso anión no identificado	< DIF, > XA	> DIF, < XA
2. Ácidos débiles no volátiles		
a) Albúmina sérica	> Albúmina	< Albúmina
b) Fosfato inorgánico	> Fosfato	< Fosfato

DIF= Diferencia iónica fuerte, XA: Aniones fuertes no identificados. Modificado de referencia 10.

www.medilibros.com

En cuidado intensivo pediátrico la acidosis metabólica es por aumento de los aniones no medidos y otra mayoría es por hipercloremia (9, 14, 18). Por esto, Durwart y cols (9) proponen en forma simplificada lo siguiente: la acidosis por aumento del lactato es rara (sólo 9,6% de los casos) y se acompaña de aumento de aniones no medidos. Cuando la acidosis metabólica es debida a aumento de los ácidos tisulares hay una hipocloremia compensatoria (9). Esta alteración se mide en forma fácil al cuantificar la diferencia entre cloro y sodio. Cuando es menor a 0,75 hay aumento de los ácidos tisulares y cuando es mayor a 0,75 implica que la acidosis es por no aumento de los ácidos tisulares. Sin embargo en alcalosis metabólica por aumento de bicarbonato la relación Cl/ Na es también baja y no es debida a aumento de los ácidos tisulares.

Entonces, la acidosis metabólica hipoclorémica es secundaria a disoxia e hipoperfusión y debe corregirse mientras la hiperclorémica es

generalmente debida a exceso de SSN o albúmina durante la reanimación.

Este concepto apoya que la medición del cloro y su papel compensatorio en la acidosis es más importante que el bicarbonato. Esto explicaría la retención de sodio por la aldosterona y el aumento de la excreción de cloro con mecanismos compensatorios para incrementar la diferencia iónica y reducir la concentración de hidrógeno (9).

En niños en shock, acidosis metabólica y o hiperlactoacidemia, la incidencia de hipoalbuminemia es mayor al 75%. Por esto en más del 50% de los casos el anión gap no permite identificar la causa de la acidosis (4, 22).

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

La sangre tiene dos sistemas amortiguadores:
1. Sistema abierto que es el bicarbonato.
2. Sistema amortiguador no bicarbonatado cerrado: hemoglobina/ hemoglobinato y albúmina/albuminato. El efecto del bicarbonato de sodio en el pH intracelular bajo esos sistemas es desconocido (4).

Stewart y Figge (4-6, 11, 18) postulan que el efecto depende de la habilidad del HCO_3- para formar CO_2 y así donar H^+ al líquido extracelular; esto es la capacidad amortiguadora no bicarbonatada extracelular y es influenciada si hay hemodilución (13).

TERAPIA CON ÁLCALIS

El tratamiento con álcalis debe restringirse a los casos en que exista BE mayor a -10 mmol/L. Sin embargo, en casos de anuria debe utilizarse muy cuidadosamente por el riesgo de edema pulmonar. En casos de acidosis orgánica no se ha observado beneficio (1).

En caso de cetoacidosis diabética la terapia con álcalis es peligrosa pues demora el tiempo en normalizar el pH y disminuye la tasa metabólica orgánica de cuerpos cetónicos. Esto lleva al riesgo de que el paciente experimente una alcalosis de rebote al aumentar la concentración de bicarbonato al metabolizarse las sales orgánicas.

En casos de acidosis láctica existen sólo dos estudios que hablan de tratamiento y ninguno ha demostrado la superioridad del bicarbonato sobre la administración de SSN isotónica (9-13).

Al bicarbonato se le han descrito varios efectos secundarios pero el más importante es la acidosis paradójica intracelular (24). Este efecto, primero demostrado en suspensiones celulares, es ligado a la liberación de CO_2- inducido por el amortiguamiento de los iones H^+. Además, este CO_2- a diferencia del bicarbonato entra a la célula y empeora la acidosis intracelular. Este efecto ha mostrado en estudios in vivo resultados variables y depende de (1-3, 24):
1. Concentración de los buffer no bicarbonato en la sangre debido a que un incremento en el pH induce una titration retrograda de ellos liberando H^+ el cual reacciona con el HCO_3- liberando CO_2- y este se correlaciona con la albúmina y Hb de la sangre (23).
2. El bajo gasto cardíaco es otro factor que interviene en el empeoramiento de la acidosis celular al no poder metabolizar el CO_2 intracelular (4, 9, 18-22, 24).
3. La velocidad de infusión del bicarbonato es otro factor que interviene en la liberación del CO_2 y su efecto en el pH.

Por esto los pacientes con síndromes de bajo gasto, hemoconcentrados y con acidosis láctica severa son los más predispuestos a desarrollar acidosis paradójica con la terapia con bicarbonato y en ellos debe evitarse su administración por las consecuencias severas en especial en el sistema nervioso central. Esto está siendo investigado en recién nacidos donde puede ser mayor el problema con secuelas irreversibles (1-4, 24).

Los otros productos utilizados para controlar la acidosis, no están disponibles en Colombia por lo que no los describo. La teoría clásica de uso del bicarbonato refiere que la concentración plasmática del bicarbonato se eleva al usarlo. Sin embargo, según la teoría de Stewart (4-6, 10) el bicarbonato no actúa en el equilibrio ácido-base por ser una variable dependiente. Es el sodio el responsable del aumento de la concentración sanguínea del bicarbonato al incrementar la diferencia iónica.

www.medilibros.com

Otro factor que incrementa la diferencia iónica es la disminución del cloro al diluirse al administrar soluciones amortiguadoras libres de cloro. En otras palabras el bicarbonato eleva la concentración plasmática del bicarbonato únicamente si un incremento en la concentración de sodio (y o disminución del cloro) ocurre (4-6, 10, 15, 23).

La solución de albúmina al 4,5% usada no es fisiológica puesto que al igual que la SSN tienen efecto acidificante en el plasma. De acuerdo a Stewart (4-6), la albúmina, al ser un ácido débil incrementa la carga de ácidos débiles disminuyendo el pH. Además los electrolitos que acompañan la albúmina tiene similar concentración de Na^+ y Cl-(100-160 mmol/l) la cual acidificará el plasma al reducir la DIF.

La albúmina, al ser amfiproteica se comporta como no volátil débil (10). Las globulinas son eléctricamente neutras y no intervienen en EAB (10). Soluciones con aniones multicarbonados como Ringer, Hartmann y plasmalite que tienen concentraciones en plasma similares de Cl- Y Na^+ son más fisiológicas y pueden acidificar menos el plasma (6).

Todas las soluciones de NaCl tienen una DIF de 0 debido a que el Na^+ y Cl- son equimolares. Esto es similar para la dextrosa en solución salina, en agua destilada, y el manitol debido a ausencia de diferencia iónica. La dilución en líquidos corporales (plasma, sangre total o LEC) puede alterar la DIF reduciéndola en plasma, sangre total o LEC desviando el equilibrio ácido base hacia acidosis (17). Por esto el manitol lleva a acidosis hipoclorémica (17).

Los cristaloides también reducen los ácidos débiles plasmáticos (ADB) por lo que en forma simultánea hay alcalosis metabólica. El efecto es sumatorio en la DIF y reducción de los ADB. Sin embargo la acidosis sobrepasa la alcalosis llevando finalmente a acidosis. Por esto debe intentarse administrar cristaloides manteniendo un equilibrio entre DIF y ADP (17).

CÁLCULOS MATEMÁTICOS

Para finalizar se hace un resumen de las fórmulas utilizadas que tienen aplicabilidad clínica inmediata.

Las fórmulas originales descritas en la tabla 5 propuestas por Stewart (2-10) para el cálculo de la DIF son las siguientes: para la obtención del Gap iónico fuerte es decir la cantidad de iones no medidos utiliza la diferencia entre al DIF aparente y la efectiva:

$$\mathbf{GIF = DIF\ a - DIF\ e}$$

Los iones no medibles son iones fuertes semejantes al sulfato y acetato o ácidos débiles como el fosfato o la poligelina. Para calcular la DIF utiliza la siguiente fórmula:

$$\mathbf{DIF = 1000\ x(\ 2{,}46\ x\ 10^{-11)}\ x\ pCO2/\ 10^{-pH} + (Alb)\ x\ 0{,}12\ x\ pH - 0{,}631\ x\ (P)\ x\ (0{,}309x\ pH - 0{,}469)}$$

Sin embargo esta fórmula es bastante compleja y de difícil realización en una situación de emergencia. Por esto Fenol (14, 18) divide los efectos de la DIF en la base exceso en los efectos del sodio y el cloro. Este grupo dice que la suma de los efectos del cloro y sodio en el agua libre nos dará el valor de los efectos de la DIF en la base exceso de acuerdo a las siguientes fórmulas:

$$\mathbf{Efecto\ del\ sodio\ (mEq/L) = 0.33\ x\ ([Na+]- 140)}$$
$$\mathbf{Efecto\ del\ cloro\ (mEq/L) = 102 - ([Cl-]\ x\ 140/[Na+]).}$$

La suma del sodio y el cloro son los principales contribuyentes de la DIF. Los efectos de la DIF en la base exceso se calculan así:

$$\mathbf{Efecto\ del\ sodio\ y\ cloro\ en\ la\ base\ exceso = 0{,}33\ x\ ([Na+]- 140) + 102 - ([Cl-]\ x\ 140/[Na+]).}$$

Story y colaboradores (25), con base en los análisis de Bland usan la concentración del sodio y cloro como el principal componente de la DIF y la albúmina como la principal sustancia de la concentración de ácidos débiles en el plasma. Con base en esto proponen:

$$\mathbf{Efectos\ del\ sodio\ y\ cloro\ (mEq/L) = [Na+] - [Cl\pm] - 38}$$

www.medilibros.com

La albúmina es el principal contribuyente a la concentración de ácidos débiles en el plasma. Figge y colaboradores (5, 18) desarrollaron una fórmula dependiente del pH para calcular los efectos aniónicos de la albúmina:

Efecto de la albúmina (mEq/L) = (0,1233 x pH – 0,631) x albumin (g/ L).

Cambios en la concentración de la albúmina modifican la base exceso. Al ocurrir esto calculan los efectos de la albúmina en la BE con base en la siguiente fórmula:

Efecto de la albúmina (mEq/L) = (0,1233 x pH -0,631) x [42 - albumin (g/L)

Y simplifican la fórmula usando un pH de 7,40 con base en:

Efecto de albúmina (mEq/L) = 0,28 x [42 - albumin (g/L)]

Y para facilitar el cálculo en la UCI utilizan la siguiente fórmula:

Efecto de albúmina (mEq/L) = 0,25 x [42 - albumin (g/L)]

En trabajos recientes, Fencl (18) propone un nuevo método que combina la propuesta de Stewart con la dosificación clásica de la base exceso. Determinan 4 variables: base exceso estándar, efectos del sodio y cloro sobre la base exceso, albúmina y los iones no medidos. Utilizan las siguientes ecuaciones:

1. La base exceso estándar que se toma del dato que da el gasómetro
2. Efectos del sodio y cloro (meq litre)=[Na+]-[Cl-] –38
3. Efecto de albúmina (mEq/L) = 0,25 x [42 - albumin (g/L)].
4. Efecto de los iones no medidos = BE estándar - efecto del sodio-cloro - efecto albúmina.

Estas 4 variables con la $PaCO_2$ permiten al clínico examinar los 4 principales factores independientes que alteran el EAB según Stewart: PCO_2, diferencia iónica fuerte y concentración total de ácidos débiles.

La DIF se obtiene de la ecuación separada de Fencl Stewart para sodio y cloruro (11).

Estudio en pediatría realizado por Balasubramanyan's y cols (22) encontró que los efectos de los iones no medibles en la base exceso usando las fórmulas anteriores, con cifras mayores a menos 5 predicen la mortalidad del grupo estudiado.

Finalmente, ya descrito en el apartado de diagnóstico, Durwart y cols (9), en niños con acidosis metabólica, simplemente obtienen la relación Cl/Na. Cuando es menor a 0,75 hay aumento de los ácidos tisulares y cuando es mayor a 0,75 implica que la acidosis es por no aumento de los ácidos tisulares.

Se espera que esta revisión sea una herramienta más apropiada para manejar objetivamente a los niños con alteraciones en el equilibrio ácido base con énfasis en la acidosis metabólica y se evite el consumo exagerado de bicarbonato de sodio con todos los efectos secundarios conocidos.

www.medilibros.com

REFERENCIAS

1. Levraut J, Grimaud D. Treatment of metabolic acidosis. Curr Opin Crit Care 2003; 9: 260-265.
2. Hatherill M, Waggie Z, Purves L, Reynolds L, Aergent A. Mortality and the nature of metabolic acidosis in children with shock. Intensive care Med 2003; 29: 286-291.
3. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium Bicarbonate for the Treatment of Lactic Acidosis. Chest 2000; 117: 260-267.
4. Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. Crit Care 2000; 4: 6-14.
5. Figge J, Mydosh T, Fencl V. Serum proteins and acid–base equilibria: a follow-up. J Lab Clin Med 1992; 120: 713-719.
6. Stewart PA. Moderm quantitative acid-base chemistry. Can J Physiol pharmacol 1983; 61: 1444-1461.
7. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of severe acidemic states. Am J Kidney Dis 2001; 38(4): 976-983.
8. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S y cols. Acid-base status of critically ill patient with acute renal failure: analysis based on Stewart- Figge methodology. Critical Care 2003: 7(4): R60-R66.
9. Durward A, Skellett S, Mayer A, Taylor D, Tybby SM, Murdock LA. The value of the Chloride: Sodium ratio in differentiating the aetiology of metabolic acidosis. Intensive Care Med 2001; 27: 828-835.
10. Hatherill W, Waggie Z, Purves L, Reynolds L, Argent A. Correction of the anion gap for albumin in order to detect occult tissue anions in shock. Arch Dis Child 2002; 87: 526-529.
11. Kellum JA. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: Improved short-term survival and

acid-base balance with Hextend compared with saline. Crit Care Med 2002; 30: 300-305.
12. Rhodes A, Cusack RJ. Arterial blood gas analysis and lactate. Cur Opin Crit Care 2000; 6: 277-231.
13. Kellum J. Acid-base physiology in the post-Copernican era. Curr Opin Crit Care 1999; 5(6): 429-435.
14. Mydosh T, Fencl V. Serum proteins and acid–base equilibria: a follow-up. J Lab Clin Med 1992; 120: 713-719.
15. Skellett S, Mayer A, Durward A, Tibby SM, Murdoch IA. Chasing the base deficit: hyperchloraemic acidosis following 0.9% saline fluid resuscitation. Arch Dis Child 2000; 83: 514-516.
16. Siggaard-andersen O,fogh-andersen N. Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39Suppl 106: 123-128.
17. Morgan Th J, Clark C, Endre ZH. Accuracy of base excess—An *in vitro* evaluation of the Van Slyke. Crit Care Med 2000; 28: 2932-2936.
18. Fencl V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of Metabolic Acid–Base Disturbances in critically ill patient. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2246-2251.
19. Morgan TH, Venkatesh B, Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during *in vitro* hemodilution Crit Car Med 2002; 30: 157-160.
20. Moviat M, Vvan Haren F, van der Hoeven H. Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. Crit Care 2003; 7: R41-R45.
21. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R. Unmeasured anions in critically ill patients: Can they predict mortality? Crit Care Med 2003; 31: 2131-2136.
22. Balasubramanyan N, Havens PL, Hoffman G. Unmeasured anions identified by the Fencl-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. Crit Care Med 1999; 27(8): 1577-1581.
23. Levraut J, Giunti C, Ciebiera JP, de Sousa G, Ramhani R, Payan P, Grimaud D. Initial effect of sodium bicarbonate on intracellular pH depends on the extracellular nonbicarbonate buffering capacity. Crit Care Med 2001; 29: 1033-1039.
24. Hermansen MC. The acidosis paradox: asphyxial brain injury without coincident academia. Developmental Medicine & Child Neurology 2003; 45: 353-356.
25. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R. Strong ions, weak acids and base excess: a simplifed Fencl-Stewart approach to clinical acid-base disorders. British Journal of Anaesthesia 2004; 92(1): 54-60.

ACIDOSIS METABÓLICA. FISIOLOGÍA, CLÍNICA E INTERPRETACIÓN

30

Luis Carlos *Maya* Hijuelos, MD

Los trastornos ácido básicos son un problema común de los diferentes estados patológicos que se presentan en la UCI, padecimientos respiratorios, infecciosos, neurológicos, del tracto gastrointestinal y renales que dejan secuelas graves, complican el manejo e incluso llevan a la muerte. La idea en este capítulo es crear un mapa conceptual mediante una aproximación estructurada de la interpretación ácido básico, basándose en reglas muy bien definidas y que se pueden aplicar en el análisis de los gases sanguíneos. El campo del metabolismo ácido básico trae muchos términos científicos y pseudocientíficos que confunden no sólo a los especialistas en el tema, como a los que no lo son. La terminología que se usará es la que se usa universalmente y que de manera clara está acorde con los conceptos fisiológicos y fisiopatológicos.

Los conceptos de alcalinidad y acidez basados en la experiencia sensorial son bien conocidos desde la antigüedad, aunque su composición química fue virtualmente desconocida hasta el siglo XIX. Hemos experimentado la sensación de ácido y alcalino, igual que experimentamos la sensación de gravedad, pero sólo hasta hace un siglo se empezaron a delinear las observaciones fisiológicas y a desarrollar los aparatos de medición, que dieron lugar a la formulación de muchos de los principios que hoy en día son centrales en el entendimiento actual de la fisiología ácido-básica.

Términos utilizados: [H+] concentración de hidrogeniones nmol/L, [HCO3$^-$] concentración de bicarbonato sérico mEq/L, BE base exceso mEq/L, AG anión gap, GU gap urinario, LEC líquido extracelular, LIC líquido intracelular, VD volumen de distribución, AB ácido básico, $PaCO_2$ presión arterial de dióxido de carbono, CO_2 t CO_2 total, Pka constante de disociación.

LINEAMIENTOS PARA OBTENER UNA MUESTRA DE GASES SANGUÍNEOS

Es básico para el entendimiento de los gases arteriales saber la manera correcta para obtener y preparar la muestra.

Toma de muestra de sangre arterial: el procedimiento debe ser explicado previamente al paciente. La técnica es aséptica mas no estéril, es decir debe limpiarse adecuadamente el sitio de la punción con una sustancia antiséptica (yodopovidona solución o alcohol antiséptico). Se sugiere una aguja de calibre 20 ó 21, aunque se puede usar cualquier calibre sin que se altere la exactitud de la muestra. Las agujas con un calibre inferior al 22 requieren presiones arteriales mayores para que la sangre pulse a través de la aguja hacia la jeringa. El ángulo entre la arteria y la aguja debe ser lo menor posible para que el orificio en la pared de la arteria sea oblicuo, de este modo las fibras circulares del músculo liso lo cierran al retirar la aguja. Con la jeringa apenas impregnada de heparina es suficiente una muestra de 1 cc de sangre arterial.

La muestra se puede obtener de cualquier arteria de grueso o mediano calibre. Se prefieren las arterias más fáciles de palpar y de estabilizar digitalmente. La punción arterial puede ocasionar espasmo y hematoma. Cualquiera de estos factores puede interrumpir o reducir el aporte sanguíneo a los tejidos del respectivo territorio vascular, por tanto es importante elegir un sitio de punción con buena circulación colateral. Los músculos, tendones y grasa

son menos sensibles al dolor, en tanto que los nervios y el periostio son muy sensibles. Así las arterias rodeadas de tejidos comparativamente insensibles son mejores porque la punción es menos dolorosa. Se prefieren igualmente las arterias que no tienen venas satélites para reducir la probabilidad de punzar accidentalmente una vena y que la muestra obtenida salga mezclada con sangre venosa. Con base en todas estas consideraciones se prefieren para la obtención de la muestra las arterias radial, pedía, humeral y femoral.

Preparación de la muestra: se pueden obtener muestras con jeringas de plástico o de vidrio. Con las jeringas de plástico no se alteran el pH ni la $PaCO_2$, mientras que las muestras que contienen PaO_2 mayor de 400 mmHg disminuyen con mayor rapidez en las jeringas de plástico que en las de vidrio, aunque esto no tiene importancia clínica. Con las jeringas de vidrio el rozamiento entre el émbolo y el cilindro de la misma es mínimo y se reconoce bien la presión arterial pulsátil a medida que la jeringa se llena. Raras veces hace falta succionar con la jeringa, maniobra que puede permitir la entrada de burbujas de aire alrededor del émbolo.

La heparina es el anticoagulante de elección, aunque el exceso altera la determinación del pH, $PaCO_2$, PaO_2 y también de la hemoglobina 0,1 ml de heparina anticoagulan bien 1 ml de sangre y no alteran los valores de pH, pCO_2 ni pO_2. El anticoagulante con que se precarga la jeringa para gasimetría puede ser heparina líquida (pH<7), que debe ir equilibrada electrolíticamente (Na, litio) si vamos a medir Na, K, Cl, estimándose que 0,5-2 mg de heparina sódica bastan para anticoagular unos 10 ml de sangre, para evitar el efecto o error por dilución de la heparina en la fase preanalítica, que dará valores falsamente bajos de $PaCO_2$ y pH y puede alterar el valor de PaO_2 y la cifra de Hb. Las jeringas diseñadas para gasimetría, precargadas con heparina liofilizada evitarían este error, además de asegurar una cantidad de muestra fija, y mayor de 1,5 ml).

La muestra deber ser conservada en condiciones de anaerobiosis, es decir, sin burbujas de aire. Las burbujas de aire se mezclan con la sangre y hacen que el gas se equilibre entre el aire y la sangre. Las burbujas de aire disminuyen la $PaCO_2$ de la muestra y hacen que la PaO_2 se acerque a 150 mmHg. Una muestra cuya medición se retrasa, también proporcionará valores alejados de los verdaderos dependiendo de la temperatura de almacenaje (4-25ºC). Las muestras no refrigeradas deben ser procesadas antes de 15 minutos. Las muestran refrigeradas deben ser procesadas antes de una hora para no perder confiabilidad.

CALIBRACIÓN DEL APARATO DE GASIMETRÍA

Cualquier gasómetro necesita una cuidadosa y documentada calibración que debe incluir siempre dos puntos o niveles que abarquen el rango de posibles valores. Para el PCO_2 y pH, la sensibilidad se refiere a un voltaje de respuesta, en el caso del electrodo de O_2, se expresa en picoamperios/mmHg, y en la calibración del nivel de Hb, en nanoamperios. Finalizada la calibración total de uno y de dos puntos, los equipos suelen informar de las derivas, expresión de la diferencia de la calibración actual, con la anterior. En la cámara de medición se depositan proteínas sanguíneas que pueden falsear disminuyendo los valores de pH, PaO_2 y $PaCO_2$; se forman microcoágulos que captan solución de lavado, con lo que el valor del pH medido será falsamente bajo; se depositan bacterias consumidoras de O_2, que falsean aumentando el pH y $PaCO_2$; el depósito de plata sobre el platino del electrodo de PaO_2, aumenta falsamente sus valores, y el envejecimiento de las membranas y de los propios electrodos da valores erráticos en los tres parámetros.

CONTROL DE CALIDAD DEL APARATO DE GASIMETRÍA

Un concepto distinto al de la necesaria calibración es el del control de calidad del gasímetro, imprescindible al menos en cada turno. Para los controles de calidad pueden usarse soluciones acuosas de buffer para pH y $PaCO_2$, soluciones con fosfato-bicarbonato-cloro en glicerol o propilenglicol, soluciones con hematíes y hemoglobina estabilizados, o preparados de fluorocarbono, siendo una buena alternativa los reactivos con una fase líquida y otra gaseo-

www.medilibros.com

sa, que se mezclan, agitándolas en el momento de uso.

Los gasímetros deben ser exactos y precisos, considerándose una precisión adecuada, +/- 0,02 para el pH, y +/-2% para el PaO_2 y $PaCO_2$. Los gasímetros modernos son prácticamente automáticos, los electrodos no tienen cables, lo que evita el ruido electrónico, siendo prácticamente desechables, asegurando un óptimo funcionamiento al menos durante un año. Por otra parte, los circuitos se han reducido al mínimo, con lo que las obstrucciones en la cámara de medida de muestras poco anticoaguladas o escasas son excepcionales, disponiendo los equipos, de programación de los intervalos de calibración de uno o dos puntos, para asegurar la linearidad de las medidas. Asimismo, la informática incorporada asegura la detección de derivas, el nivel de tolerancia a las mismas, hay avisos en pantalla de los errores detectados, y archivo informático de todos los datos, resultados del mantenimiento, resultados de las mediciones y de todas las calibraciones y controles de calidad.

INFORME DE GASIMETRÍA

Con los resultados de la medición en cada uno de los tres electrodos citados se elabora un informe que consta de varias partes bien diferenciadas. La primera son los valores medidos directamente (PaO_2, $PaCO_2$, pH) y también los valores de electrolitos, glucosa o lactato. Otra parte son los datos corregidos para la temperatura del paciente: $PaO_2(T)$, $PaCO_2(T)$, pH(T)} a menudo distinta a los 37ºC de la cámara de medición. En determinadas situaciones de hipotermia, que hace subir el pH y bajar PaO_2 y $PaCO_2$, se discute si es conveniente realizar estas correcciones, lo que se puede programar en el informe gasométrico. Parece que deben realizarse correcciones sobre todo fuera del rango de 35-39ºC, y cuando la PaO_2 sea inferior a 60, ó la $PaCO_2$ sea inferior a 30 mmHg.

Otra parte del informe gasimétrico serían los valores calculados, que se imprimen con un sufijo "c" ó "e", indicativos de calculado, o estimado con valores por defecto. Así, por ejemplo, si el gasómetro no incorpora el componente de cooximetría, que mide directamente saturación de oxígeno ($SatO_2$) y dishemoglobinas, la SaO_2 se calcula con una complicada fórmula, que considera la PaO_2, el peso molecular de la Hb, el pH y el bicarbonato (HCO3-). Dentro de los valores calculados en el equilibrio ácido-base, y dadas las sinonimias y las distintas siglas usadas en cada equipo, se resumen las definiciones y expresión de algunos de ellos, de uso común:

Exceso de bases actual (EB, BE, ABEc) es un término empírico que expresa la cantidad de ácido o base requerida para titular 1 Litro de sangre al pH normal de 7,40. Es útil para calcular la dosis de bicarbonato o cloruro amónico en correcciones de desequilibrios ácido-básicos. Cuando faltan bases, este exceso es un defecto, expresándose con signo negativo. El valor normal sería +/-3 mmol/L.

Exceso de bases del fluido extracelular, exceso de bases estándar, o exceso de bases a concentración de Hb de 3 mmol/L(5 gr%). Se expresa como EBecf, SBEc, BE3, siendo la valoración más completa que en el caso del EB actual, al ser la sangre sólo un 37% del espacio extracelular.

Bicarbonato actual o real (HCO3-c): cuantifica el valor del bicarbonato a partir de la ecuación de Kasirer y Bleich. [H+] = (24 x PCO_2)/HCO3-, expresándose los valores de PCO_2 en mmHg y de los de HCO_3- en mmol/L, siendo útil para caracterizar las acidosis y alcalosis metabólicas, en que el valor de bicarbonato actual se desvía de la normalidad (24 mmol/L). Esta fórmula puede ser útil para dosificar el bicarbonato a administrar en la siguiente forma: decidimos el pH que deseamos lo convertimos en concentración H+ y despejamos el bicarbonato deseado. La diferencia entre el bicarbonato deseado y el actual, multiplicada por 0,4, nos da la dosis en mmol de bicarbonato a administrar. **Bicarbonato estándar (SBCc):** se cuantifica a valores de normalidad de PCO_2=40, PO2=100, temperatura de 37ºC, y se calcula con complicadas fórmulas, que consideran la Hb, la SO_2, el EB, o bien otras fórmulas simplificadas.

CO_2 total, Total CO_2 en sangre o en plasma ($tCO_2(B)c$, $tCO_2(P)c$): es un parámetro que cuantifica todo el CO_2 transportado. El valor

www.medilibros.com

en plasma es mayor que el de sangre, siendo las unidades volúmenes por cien o mmol/L.

pH estándar (pH(st)c: también llamado pH eucápnico, pues intenta eliminar la influencia respiratoria, calculándose a PCO_2=40. El valor del pH(st)c no es el mismo que el llamado pH predicho a partir de las compensaciones fisiológicas normales.

Bases Buffer (BB): es otro parámetro de uso antiguo, poco usado actualmente.

Hb ct, Hb ce, Hto, son otras siglas utilizadas para la hemoglobina concentración total, o Hb efectiva o activa (HB total-COHb-MetaHb) o el valor hematocrito.

Bicarbonato T40: sería la diferencia entre el HCO_3- real y el esperado. Poco usado.

En la interpretación de éstos, y otros parámetros informados, y en las fórmulas usadas en los cálculos, es importante siempre revisar las unidades en que aparecen (kPa, mmHg, mmol/L, mEq/l, Vol%).

FISIOLOGÍA DEL EQUILIBRIO ÁCIDO BÁSICO

Fisiopatología

La función óptima del organismo depende del mantenimiento de la [H+] dentro de rangos muy estrechos. Valores de PH >7,6 o < 7,1 (25 y 80 nmol/L de H+), no importa la duración puede ser muy lesivo para el organismo pues más allá de estos límites ocurre el colapso neurocirculatorio.

La concentración de iones hidrógeno (pH) en el líquido extracelular está determinado por el balance entre la $PaCO_2$ y la [HCO_3^-] en los líquidos corporales en la medida que sean normales, el pH también será normal. Pareciera una regulación sencilla, como si el organismo fuera un simple contenedor en el que se puede sellar la entrada y la salida haciendo que el pH nunca cambie. Pero en realidad, el organismo está expuesto a una serie de eventos que pueden afectar el [HCO_3^-] y $PaCO_2$. Eventos que siempre están presentes producto del normal funcionamiento del organismo o por estados patológicos anormales. Así, que la regulación del pH es un proceso dinámico que actúa entre los procesos que alteran el [HCO_3^-] y $PaCO_2$ y los procesos que los retornan a su estado normal. El interjuego de estos procesos opuestos es la esencia de la fisiología del equilibrio ácido básico.

El riñón y los pulmones son los dos órganos que regulan el equilibrio ácido-base. El pulmón regula la $PaCO_2$ y el riñón el HCO_3^-.

Ph = Pk + Riñón/pulmón

La pared celular brinda un medio ambiente protegido que permite las reacciones bioquímicas de las cuales depende la vida limitando la transferencia de algunas sustancias particularmente las ionizadas. La composición celular depende del pH por dos razones: primera, el pH cambia el grado de ionización y de aquí la concentración de sustancias ionizadas, y segundo si el grado de ionización cambia mucho, una sustancia puede dejar de estar ionizada y por lo tanto escapar de la célula. En la práctica clínica no se mide el pH intracelular, que es mucho más cercano a lo neutral (pH 6,8 a 37ºC).

En el líquido extracelular, medio que provee la nutrición celular, oxigenación y remoción de productos de desecho, el pH normal es 7,4 que representa una [H+] de 40 nmol/L, o sea ¼ parte de la [H+] intracelular (160 nmol/L). Este gradiente de concentración favorece la eliminación de H+ de la célula, pero a su vez, éste se encuentra balanceado por el potencial eléctrico intracelular de –60 mV que tiende a atraer los H+ a la célula.

Los cambios excesivos en [H+] están contrarrestados por tres mecanismos: buffers químicos, compensación respiratoria y compensación renal. Con una producción promedio de 1-2 mEq/Kg/día de acidez, la primera línea de defensa son los sistemas buffer, intra y extracelular. Una solución que contiene un ácido débil y su base conjugada y que es relativamente resistente a los cambios en el pH se denomina buffer. Los sistemas buffer fisiológicos se pueden clasificar en dos categorías generales: El bicarbonato (plasmático y eritrocitario) y los no dependientes de HCO3- (Hb. OxiHb, fosfatos orgánicos e inorgánicos y las proteínas plasmáticas). Los buffer extracelulares son la primera línea de respuesta a los trastornos AB.

www.medilibros.com

Los intracelulares empiezan su acción sólo después de algunas horas. El buffer HCO_3^-/H_2CO_3, es el más importante porque sus componentes se regulan independientemente a través de los pulmones (CO_2) y riñones (HCO_3^-) y porque es el buffer circulante más abundante.

La disociación del ácido carbónico (H_2CO_3) es piedra angular en el balance AB. Teniendo en cuenta que los productos de la ionización están normalmente en equilibrio, se obtiene:

$$[H+] \text{ X } [HCO^{3-}] \leftarrow\text{---------}> [H_2CO_3] \leftarrow\text{-----}> [CO^2] \text{ X } [H_2O]$$

Henderson, que formuló los principios del equilibrio ácido creó la ecuación de equilibrio, donde K representa una constante:

Ecuación de Henderson $[H+] \text{ x } [HCO_3^-] = K \text{ x } [CO_2] \text{ x } [H_2O]$

Puesto que la concentración del agua no varía y la presión parcial de CO_2 es mucho más familiar para nosotros, se obtiene una ecuación más útil:

www.medilibros.com

Ecuación de Henderson modificada $[H+] \text{ x } [HCO_3] = K \text{ x } PaCO_2$

Esta fórmula es un ejemplo de la ley de acción de masas la cual establece que la velocidad de la reacción será proporcional al producto de la concentración de las sustancias que intervienen en la ecuación.

Hasselbach, en 1916, modificó la idea simple de Henderson y adoptó la forma logarítmica complicando un poco la situación.

Ecuación Henderson Hasselbach pH = pK + log ([HCO3] / [CO2]) (pK es el logaritmo negativo de K). En esta fórmula la interrelación del pH, HCO_3^- y pCO_2 y no la concentración absoluta de sólo uno de ellos es lo que determina el pH.

$pH = PK + \text{Log } HCO_3 / 0.03\ PCO_2$
pH= 6,1 + Log 24 / (0,03 X 40)
pH= 6,1 + Log 24 / 1,2
pH= 6,1 + Log 20
pH= 6,1 + 1,3
pH= 7,4

La consecuencia de usar el logaritmo negativo es que todo está al revés y puede ser fuente de confusión. Durante muchas generaciones en las facultades de medicina se ha enseñado la ecuación de Henderson-Hasselbach, sin reconocer que son matemáticamente equivalentes. Luego hemos estado enseñando la versión más compleja y complicada de las cosas.

Una modificación adicional a esta fórmula es la ecuación de Henderson para la evaluación clínica, creada por Kasirer y Bleich (expresión no logarítmica de la ecuación de Henderson-Hasselbach). En contraste con la ecuación tradicional, el término ácido es el numerador y el básico es el denominador; bastante útil a la hora de enfrentarnos a estos problemas:

H+ (nmol/L) = 24 x pCO_2 (mm Hg) / HCO3- (mmol/L)

El 24 es una constante que tiene en cuenta el pK y la solubilidad de gases.

Los buffers actúan de manera más eficiente con la [H+] normal de 40 nmol/L. Cuando la concentración es muy alta, el buffer toma iones H+ para disminuir su actividad y lo contrario, cuando [H+] es baja, el buffer libera iones H+ para aumentar su actividad circulante.

La respiración se activa como una segunda línea de defensa, empezando en cuestión de minutos, pero sólo alcanza la compensación completa hasta las 12 a 24 horas de iniciada. Finalmente, después de cierto período de adaptación, los riñones actúan para restaurar el sistema buffer. Es importante hacer énfasis que la [H+] está controlada por la relación HCO_3^-/H_2CO_3, que está influenciada por los pulmones y los riñones. En la medida que esta relación se pueda mantener alrededor de 20, la [H+] no se desviará demasiado del rango necesario para la supervivencia.

Alrededor del 57% de la amortiguación total que ocurre en la acidosis metabólica tiene lugar a nivel intracelular. La habilidad de H+ de intercambiarse con el K+ es muy importante en este proceso. En los cuadros de acidosis severa el K+ circulante puede aumentar de manera marcada. Se sabe que por cada cambio en 0,1 U en el pH la [K+] se incrementa aproxi-

madamente en 0,6 mmol/L. Los cambios en el Na+ son menos aparentes, debido a que la magnitud de su salida no afecta de manera significativa la concentración extracelular.

Los aspectos esenciales del equilibrio ácido básico son:

1. Regulación del $PaCO_2$ arterial. El cuerpo mantiene este parámetro constante al regular la producción y excreción de CO_2.
2. Reabsorción de HCO_3. Como parte de la función renal normal, los iones de bicarbonato se filtran de la sangre a nivel glomerular entrando a la luz del túbulo renal. Estos iones retornan a la sangre mediante la reabsorción a través de la pared tubular.
3. Producción de acidez endógena. El cuerpo genera pequeñas cantidades de ácidos fuertes, como el ácido sulfúrico, los cuales entran al líquido extracelular, donde consumen bicarbonato por la reacción $H+ + HCO_3 \quad CO_2 + H_20$. La función corporal normal produce pérdida gradual de bicarbonato el cual debe ser reemplazado.
4. Excreción de ácidos. Conocida también como regeneración de bicarbonato, se refiere al proceso en el que los riñones producen nuevo bicarbonato para reemplazar el HCO_3 consumido al regular la producción endógena de ácidos. La excreción de ácidos ocurre por dos mecanismos: excreción de acidez titulable y la excreción de amonio.
5. Manejo renal de bicarbonato. El riñón lo maneja por la filtración, reabsorción, y la regeneración de HCO_3.

Si se pudiera resumir en pocas palabras la fisiología ácido-básica se podría decir lo siguiente:

1. Como el pulmón regula el $PaCO_2$ arterial por la producción variable de CO_2
2. Como el riñón regula el HCO_3 arterial al reabsorber el HCO_3 filtrado y reemplazar el HCO_3 que se pierde en la titulación (buffer) de la acidez titulable que se produce de manera endógena. En estados de salud el cuerpo guarda el $PaCO_2$ y el HCO_3 constantes.

EL LENGUAJE DE LA FISIOPATOLOGÍA

El entendimiento del significado preciso de términos como acidemia, alcalemia, acidosis y alcalosis, respiratorio y metabólico, nos permitirá comunicar la alteración ácido básica de manera clara y sin ambigüedad.

El sufijo –emia en acidemia y alcalemia es el mismo que se encuentra en anemia e isquemia Y significa sangre. Así que, acidemia significa sangre ácida y alcalemia sangre alcalina. La acidemia se refiere específicamente a un pH por debajo de lo normal y alcalemia un pH por encima de lo normal.

Algunos clínicos utilizan este término de manera indistinta ya sea que el pH esté desviado dentro de rangos normales o fuera de estos rangos. Sea cual sea el término usado, la definición es la misma: un cambio en el pH sanguíneo. Es importante anotar que estos términos de acidemia o alcalemia no nos dicen nada acerca de la causa del cambio en el pH: sólo nos dicen que ha ocurrido un cambio.

La acidosis y alcalosis se refiere al proceso que hace que el pH cambie. La definición está implícita en la raíz. El sufijo –osis significa proceso o condición patológica, como trombosis, psicosis. Por lo tanto, acidosis significa "proceso patológico ácido" y alcalosis "proceso alcalino patológico".

www.medilibros.com

Para entender cómo respiratorio y metabólico se usa en el campo del equilibrio ácido-básico, es útil recordar el sistema buffer del bicarbonato, que es el buffer más importante del organismo:

$$[H+] \; x \; [HCO_3^-] = [CO_2] \; x \; [H_2O]$$

Respiratorio se usa para indicar acidosis o alcalosis causada por un cambio patológico en $PaCO_2$, y metabólico indica acidosis o alcalosis causada por un cambio patológico en el HCO_3.

CUANDO DIGA RESPIRATORIO PIENSE EN $PACO_2$. CUANDO DIGA METABÓLICO PIENSE EN HCO_3

Si se quiere escribir la esencia de los cuatro trastornos básicos de manera concisa, podemos decir que la acidosis respiratoria es acidosis hipercápnica, alcalosis respiratoria es hipocápnica, acidosis metabólica es acidosis hipobicarbonatémica y alcalosis metabólica es hipercarbotanémica.

Nombre	Cambio	Descripción
Acidosis respiratoria	PCO_2	Acidosis hipercápnica
Alcalosis respiratoria	PCO_2	Alcalosis hipocápnica
Acidosis metabólica	HCO_3	Acidosis hipobicarbonatémica
Alcalosis metabólica	HCO_3	Alcalosis hiperbicarbonatémica

Se ha observado empíricamente que cuando un paciente tiene uno de las cuatro alteraciones ácido-básicas, ocurre una respuesta predecible que trata de retornar el pH a valores normales.

De acuerdo a los determinantes de la [H+] la estabilidad del pH extracelular está determinado por la estabilidad de la relación $PaCO_2/HCO_3$. El mantenimiento de esta relación constante mantendrá un pH extracelular constante. Ésta es la base de los cambios compensatorios para los trastornos simples. Cuando un trastorno simple altera un componente de esta proporción, la respuesta compensatoria altera los otros componentes en la misma dirección para guardar la relación constante. Así, cuando un cambio es metabólico, la compensación es respiratoria y viceversa. Es importante anotar que la respuesta compensatoria limita más que previene los cambios en el pH.

Alteraciones ácido básicas primarias y efectos compensatorios		
Objetivo final: relación constante $PaCO_2/HCO_3$		
Desorden ácido básico	**Cambio primario**	**Compensación**
Acidosis respiratoria	P_{CO2}	HCO_3
Alcalosis respiratoria	P_{CO2}	HCO_3
Acidosis metabólica	HCO_3	P_{CO2}
Alcalosis metabolica	HCO_3	P_{CO2}

Cambios esperados en los desórdenes ácido básicos	
Desorden primario	**Cambios esperados**
Acidosis metabólica	$PCO_2 = 1{,}5 \times HCO_3 + (8 \pm 2)$
Alcalosis metabólica	$PCO_2 = 0{,}7 \times HCO_3 + (21 \pm 2)$
Acidosis respiratoria aguda	$\Delta PCO_2 = 0{,}008 \times (PCO_2 - 40)$
Acidosis respiratoria crónica	$\Delta PCO_2 = 0{,}003 \times (PCO_2 - 40)$
Alcalosis respiratoria aguda	$\Delta PCO_2 = 0{,}008 \times (40 - PCO_2)$
Alcalosis respiratoria crónica	$\Delta PCO_2 = 0{,}0017 \times (40 - PCO_2)$

CÓMO HACER UN DIAGNÓSTICO INICIAL ÁCIDO BASE EXAMINANDO LOS PARÁMETROS GASIMÉTRICOS

Se sabe que hay muchas maneras de analizar las alteraciones ácido básico, y son muchas las propuestas. Se puede decir que, cualquier forma de llegar a la interpretación es sólo un paso más en el análisis ácido básico. Para llegar a tomar decisiones racionales, se deben correlacionar los valores obtenidos con el cuadro clínico y el conocimiento de la bioquímica de base y la fisiología. Se debe:

- Integrar el cuadro clínico y de laboratorio
- Examinar los parámetros en plasma [H+], HCO_3, $PaCO_2$ y anión gap.

Por ejemplo si se tiene un paciente con acidemia, una $PaCO_2$ alta, y bicarbonato elevado, no necesariamente indica que estemos ante la presencia de una acidosis respiratoria crónica en un paciente que no tiene un problema crónico con su ventilación, en este caso, más de una alteración ácido básica puede estar presente.

REGLAS DE LA INTERPRETACIÓN ÁCIDO BASE. DESÓRDENES METABÓLICOS PRIMARIOS.

Regla 1. Un desorden metabólico primario está presente cuando el pH es anormal y $PaCO_2$ cambia en la misma dirección.

Regla 2. Se agrega un desorden respiratorio si se cumplen cualquiera de las siguientes condiciones:

- El $PaCO_2$ medido es normal.
- El $PaCO_2$ es más alto que el esperado.
- El $PaCO_2$ medido es menor que el esperado (alcalosis respiratoria).

Una vez se haya identificado un trastorno metabólico, se debe realizar la ecuación para definir el $PaCO_2$ esperado.

Regla 3. Está presente un desorden respiratorio primario si el $PaCO_2$ es anormal y el $PaCO_2$ y el pH cambian en direcciones contrarias. Si se identifica un desorden respiratorio se procede a la regla 4.

Regla 4. El cambio esperado en el pH se usa para determinar si el desorden respiratorio es agudo o crónico y además si hay un desorden metabólico asociado.

Si el cambio de pH es 0,008 veces el cambio en la $PaCO_2$, el desorden es agudo.

Si el cambio de pH es 0,003 a 0,008 veces el cambio en la $PaCO_2$, el desorden es parcialmente compensado.

Si el cambio de pH es 0,003 veces el cambio en la $PaCO_2$, el desorden es parcialmente compensado.

Si el cambio en pH es mayor de 0,008 veces el cambio en la $PaCO_2$ se ha agregado un desorden ácido-básico metabólico.

Regla 5. Se encuentra un desorden ácido básico mixto cuando la $PaCO_2$ es anormal y el pH se encuentra sin cambios o es normal, o si el pH es anormal y el $PaCO_2$ se encuentra sin cambios o es normal. Esta regla se basa en el hecho de que los cambios compensatorios a los desórdenes primarios no corrigen completamente las anormalidades primarias. Por lo tanto, si tenemos un $PaCO_2$ de 50 mm hg y el pH es 7,40, el cambio compensatorio en el pH es más del esperado, indicando que hay una alcalosis metabólica adicional a la acidosis respiratoria compensatoria.

RESUMEN DE INTERPRETACIONES BASADAS EN LAS REGLAS

Acidosis. Si el pH es menor de 7,35, observe la $PaCO_2$, si está disminuido indica trastorno metabólico (Regla1).

Las diferencias entre el $PaCO_2$ medido y el esperado se usan para identificar un desorden respiratorio agregado (Regla 2).

Una $PaCO_2$ elevada indica una acidosis respiratoria (Regla 3). El cambio en el pH se usa para determinar si el proceso es agudo o crónico o si hay un proceso metabólico asociado.

Alcalosis. Si el pH es mayor de 7.44 observe el $PaCO_2$. Si está elevado o normal indica una alcalosis metabólica primaria (Regla 1).

Se usa la ecuación para observar el CO_2 esperado para identificar un desorden respiratorio agregado (Regla 2). Una $PaCO_2$ baja indica un trastorno respiratorio primario (Regla 3). El cambio en el pH indica si el trastorno es agudo o crónico o si hay un trastorno metabólico asociado (figura 1).

pH normal. Si el pH es normal o sin cambios, se debe observar el $PaCO_2$. Si está elevada indica una acidosis respiratoria mixta con alcalosis metabólica (Regla 5). Si está disminuida indica una alcalosis respiratoria mixta con acidosis metabólica (Regla 5).

DIAGNÓSTICO DE LA ACIDOSIS METABÓLICA

Se clasifican en acidosis metabólicas de anión gap alto y de anión gap normal. Las acidosis metabólicas con anión gap alto son las siguientes:

a. Insuficiencia renal
b. Cetoacidosis:
   Ayuno severo
   Diabetes mellitus
   Alcoholismo
   Glucogenosis I
   Defectos en la gluconeogénesis
c. Acidosis láctica
d. Intoxicaciones
   Metanol
   Etilen glicol
   Salicilatos
   Paraldehído

Las acidosis metabólicas con anión gap normal son:
Acidosis hipocalémica

www.medilibros.com

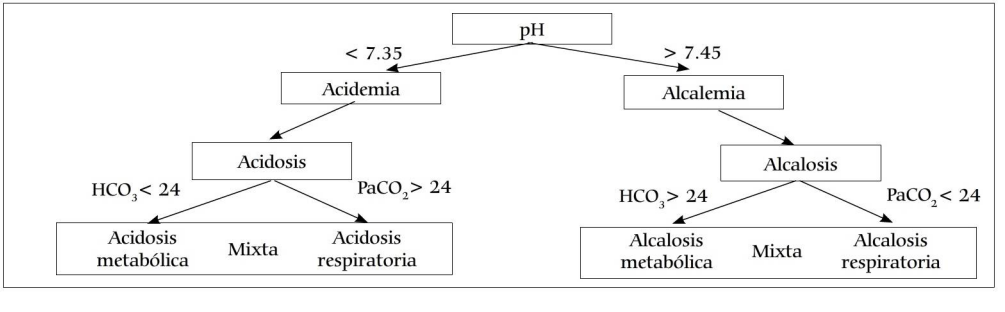


Figura 1. Diagnóstico de trastornos acido-basicos.

1. Por pérdidas gastrointestinales de bicarbonato:
   a. Por diarrea
   b. Por fístula pancreática
   c. Por ureterosigmoidostomía
2. Por pérdidas renales de bicarbonato:
   a. Acidosis tubular renal (proximal, distal, déficit de buffer amonio)
   b. Uso de inhibidores de anhidrasa carbónica (acetazolamida).
3. Acidosis posthipocápnica.

Acidosis hipercalémica:
a. Insuficiencia renal temprana
b. Adición de ácidos como ácido clorhídrico (Nh_4Cl, arginina.HCl, lisina.HCl)
c. Hidronefrosis.

Se debe desarrollar un claro entendimiento de los principios fisiopatológicos que regulan el equilibrio AB para que podamos entender y hacer una aproximación más exacta al diagnóstico y tratamiento de los desórdenes causados. Se necesita una buena recolección de la muestra sanguínea que nos permita medir el pH, pCO_2 y electrolitos séricos. En ocasiones, cuando nos enfrentamos a un cuadro de acidosis metabólica de AG normal se puede requerir la toma de electrolitos urinarios para el cálculo del GU que nos permita hacer el diagnóstico diferencial. La historia clínica y algunos otros datos complementarios ayudan pero sólo con estos laboratorios podemos llegar al diagnóstico conclusivo. Lo anterior nos permitirá los cálculos de conversión de pH a [H+], aplicación de la ecuación de Henderson-Hasselbach, cálculos de la respuesta compensatoria y la evaluación del AG. La mayoría de laboratorios reportan el pH más que la [H+]. Para el cálculo de la concentración de hidrogeniones se utiliza la ecuación de Kasirer-Bleich (que es mucho menos complicado que el uso de logaritmos).

H+ (nmol/L) = 24 x 40 mmHg / 24 mol/L = 40 nmol/L

Para calcular la [H+] se debe pensar en la relación inversa que hay entre el pH y [H+] (rango pH 7,25 y 7,5). Dentro de estos rangos un incremento de 0,01 U de pH representa una disminución de aproximadamente 1 nmol/L, y una disminución de 0,01 U de pH, produce un incremento de 1 nmol/L del valor normal de 40 nmol/L (pH 7,4). Por ejemplo un pH de 7,25 representa un cambio de 0,15 U. Entonces 40 + 15 = 55 nmol/L (figura 2).

Métodos para estimar la H^+ a partir pH									
pH	6.8	6.9	7.0	7.1	7.2	7.3	7.4	7.5	7.6
H^+ verdadera	158	126	100	79	63	50	40	32	25
H^+ estimada	←		X1.25	—	—	—	→	X0.8	→
0.8/1.25	153	122	98	78	63	50	40	32	26

Figura 2.

Para cambios más extremos, se debe recordar que por cada cambio de 0,3 U por debajo de 7,4 se dobla la [H+]. A un pH de 7,1 la [H+] es 80 nmol/l y con pH de 6,8 será de 160 nmol/L.

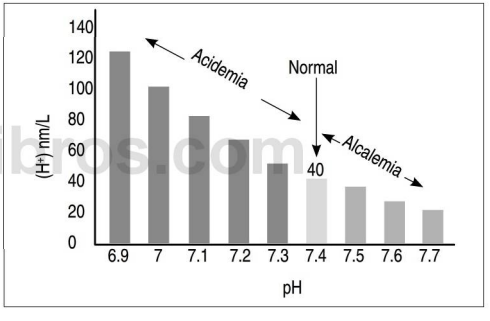


Figura 3.

El bicarbonato como dato aislado en el balance AB ¿podría medir algo? La creencia de que puede medir el componente de la acidosis metabólica se desprende de que en pacientes sin alteraciones respiratorias, el bicarbonato refleja la alteración metabólica. No obstante, el nivel de bicarbonato puede variar tanto en los componentes respiratorio como metabólico, luego por sí solo no es una medida ideal. La relación entre la acidosis metabólica y el bicarbonato no es consistente, ni linear. Y finalmente debemos considerar que en las determinaciones AB la concentración (mEq/L) del bicarbonato no es medida sino calculada a partir del pCO_2 y el pH.

La medición de la BE fue introducida en 1958 por Astrup y Siggaard-Andersen como la me-

dida del tratamiento requerido para corregir las alteraciones metabólicas. Los resultados se expresan en mEq/L y el valor normal es naturalmente cero. La base total sanguínea es alrededor 48 mmol/L. Los cambios de lo normal se denominan exceso o déficit. Ej., un paciente que tiene una BE de menos 10 equivale a decir que tiene una acidosis metabólica de 10 mEq/L.

Hay que tener en cuenta que los pacientes críticos pueden tener BE normal y AG normal pero pueden tener aniones no medidos. Debe entonces medirse la BE corregida (BE ua) que se puede calcular por el método de Fencl-Stewart. El cálculo de la BE y el AG se usa en cuidado intensivo para identificar y analizar la causa de la acidosis metabólica de los pacientes. Los pacientes con BE < -5 mEq/L tienen una acidosis metabólica significativa. El cálculo de la BE asume un contenido hídrico, electrolitos y albúmina normales, los cambios en estos valores cambiará la BE calculada independiente de los cambios en el lactato, bicarbonato o aniones no medidos. El cálculo de AG no controla los cambios en el $PaCO_2$ y albúmina. Una disminución en la albúmina de 1 gr/dl disminuye la BE en 3,7 mEq/L y el AG en 2,75 mEq/L.

Los estudios cuantitativos de Stewart muestran que hay tres variables independientes que determinan la concentración de H+ y el HCO3: la diferencia de iones fuertes (diferencia entre Na+ y Cl-), pCO_2 y la albúmina. Basado en esto se desarrolló una ecuación que corrige la base exceso para los cambios en el Na+, Cl- y albúmina.

BE causada por el efecto en el agua libre

(BE fw) = 0,3 x (Na+ -140)

BE causada por cambios en el Cl-

(BE Cl-) = 102 – Cl corre Cl- corregido = Cl- x 140/ Na+

BE causada por cambios en la albúmina

(BE Alb) = 3,4 x (4,5 – albúmina)

BE neta calculada del bicarbonato estándar =

BE fw + BE Cl + BE alb + BE ua

BE causada por aniones no medidos

(BE ua) = BE net – (BE fw + BE Cl + BE alb)

Así que la BE causada por aniones no medidos (BE ua) representa la BE corregida, y teóricamente debe reflejar los cambios metabólicos mucho mejor que las mediciones bioquímicas menos completas de la BE y el AG.

Medición de anión gap (AG). Las leyes físico-químicas demandan que la suma de aniones y cationes sean iguales. El Na+ y K+ representan alrededor del 95% de los cationes y el HCO·- y Cl- el 85% de los aniones. Esta disparidad arbitraria entre la suma de los aniones y cationes séricos se denomina AG. Es otra de las herramientas con que contamos en la evaluación de los desórdenes AB. Representa aquellos aniones diferentes al HCO3- y Cl -que son necesarios para contrarrestar las cargas positivas del Na+. En términos prácticos:

AG = (Na+ + K+) - (Cl + HCO3-) V.N.
12 – 16 mEq /L

Determinantes del anión gap		
	Aniones no medidos	**Cationes no medidos**
Proteínas	15 MEQ/l	Calcio 5 MEQ/L
Ácidos orgánicos	5 MEQ/L	Potasio 4,5 MEQ/L
Fosfatos	2 MEQ/L	Magnesio 1,5 MEQ/L
Sulfatos	1 MEQ/L	UC 11 MEQ/L
UA	23 MEQ/L	
Anion gap = UA - UC = 12 MEQ/L Si las proteínas plasmáticas se disminuyen en un 50%, el AG = 4 MEQ/L		

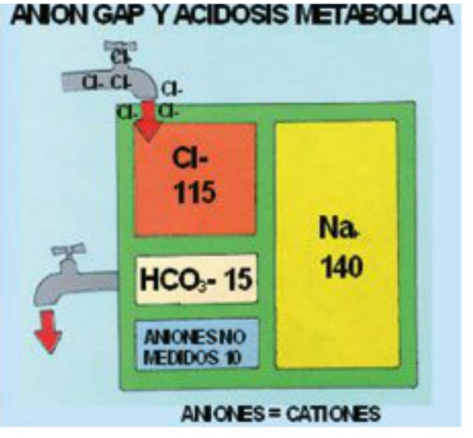


Figura 4.

Un aumento en el AG significa la acumulación de ácidos. Cada aumento en 1 mEq en el AG debe verse como una imagen en espejo de una disminución igual en el HCO3-. Si HCl se agrega al sistema y los electrolitos se miden, el HCO_3- disminuye, pero el Cl- aumenta proporcionalmente en la cantidad que el H+ neutraliza el HCO_3-. Esta situación clínica ocurre cuando el HCO_3- se pierde por vía renal o gastrointestinal y es reemplazado por el Cl-. Esta forma de acidosis se denomina acidosis metabólica hiperclorémica. De manera diferente, si la acidosis se produce por ácidos diferentes al HCl se produce una acidosis con AG alto, porque el HCO_3- disminuye y es reemplazado por aniones no medidos. En la acidosis láctica el H+ disminuye el HCO_3-, pero el lactato con carga negativa toma el lugar del HCO_3- perdido y el Cl- no cambia. La hipoalbuminemia, alteración común en los pacientes críticos, puede enmascarar una acidosis de AG alto; por eso, deben ajustarse los valores de AG para la concentración anormal de albúmina:

AG ajustado = AG observado + 2.5 x ([Albúmina normal g/dl] - [Albúmina observada gr/dl])

Medición del gap urinario (GU). La acidosis metabólica para propósitos diagnósticos se divide en acidosis metabólica con AG normal y AG alto. La búsqueda de la etiología de la acidosis metabólica de AG alto se basa en parámetros clínicos y medidas específicas de laboratorio como lactato, cetonas y tóxicos. Las causas de acidosis de AG normal son una consecuencia directa o indirecta de la pérdida de bicarbonato. La pérdida indirecta de HCO_3 tiene dos componentes:

1. Ganancia de un ácido
2. Excreción de alguna de las bases conjugadas del ácido con Na+ y K+. Lo último ocurre porque la excreción de NH4+ es baja o porque la rata de excreción de la base conjugada es tan alta que excede la rata del aumento de la excreción del NH4+. Por lo tanto, se pueden distinguir dos entidades clínicas, aquellas con alta excreción y con baja excreción de NH4+.

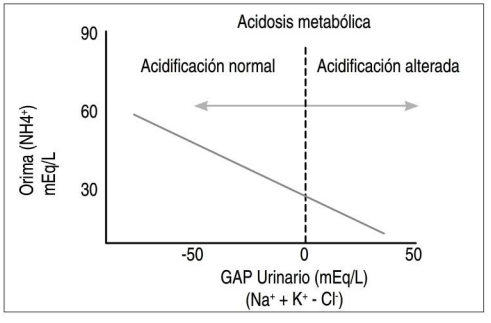


Figura 5. Gap urinario en acidosis metabólica.

Los buffers directos consumen una cantidad equivalente de HCO_3, el balance AB se restablece cuando el riñón regenera HCO_3. El proceso renal más importante para que esto suceda es la conversión de glutamina a NH_3+ y la capacidad de éste para atrapar H+. La excreción normal de NH_4+ es 30-40 nmol/L. La estimación de la excreción de NH_4+ es generalmente necesaria para la evaluación de la respuesta renal a la acidosis metabólica, pero desafortunadamente, una medición directa del NH_4+ en orina no está disponible rutinariamente. Así que fue necesario crear una evaluación indirecta de la rata de excreción de NH_4+ que no es otra cosa que el GU.

La determinación de la carga neta urinaria provee un índice conveniente de la excreción de NH_4+ en la mayoría de los casos. Se calcula usando Na+, K+ y Cl- urinarios. Así que la carga neta urinaria (Na+ + K+ - Cl-) refleja la excreción de NH_4+. Esa relación entre la carga urinaria y NH_4+ es linear:

1. Cuando la muestra de orina tiene carga urinaria neta negativa (Cl- > Na+ + K*) la excreción de NH_4+ excede 80 nmol/L, (inhibidores de anhidrasa carbónica, ATR proximal o pérdida de HCO_3- por orina)
2. Una carga positiva neta (Na+ + K+'> Cl-) implica un defecto en la excreción de NH4+ o disminución de la filtración glomerular.

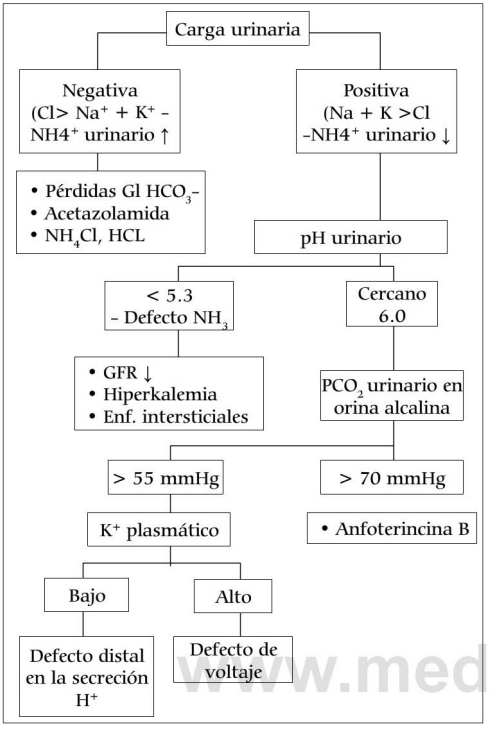


Figura 6. Diagnóstico en pacientes con acidosis metabólica hiperclorémica.

La valoración del paciente con acidosis metabólica grave debe hacerse frecuentemente desde el punto de vista clínico y paraclínico. Se debe evaluar el estado clínico de manera horaria hasta que el paciente haya superado la etapa inicial, pudiéndose espaciar hasta que se obtenga su recuperación completa. Las determinaciones de gases se harán al comienzo y 30 minutos después de cada intervención terapéutica como la administración de bicarbonato.

CONSECUENCIAS ADVERSAS DE LA ACIDEMIA GRAVE

Es la naturaleza del problema de base que desencadena la acidosis la que determina el curso y el pronóstico del paciente. Es importante tener en cuenta que los efectos dependen del grado de acidosis, rapidez de su instalación y el estado del paciente antes de la presentación de la complicación.

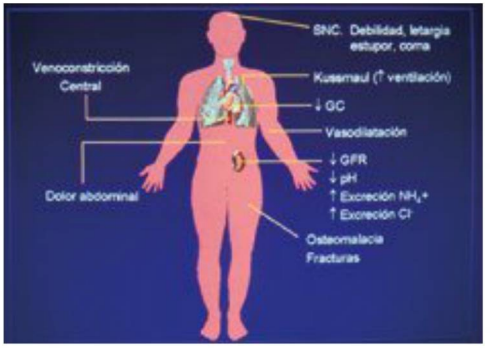


Figura 7. Síntomas y signos de acidemia.

Las mayores consecuencias o problemas se tienen cuando el pH es < 7,2. Se disminuye la actividad contráctil cardíaca; para contrarrestar esta alteración se libera gran cantidad de catecolaminas que podrían compensar ese efecto, pero por debajo de ese pH la acción de las catecolaminas es prácticamente nula, pues su acción es dependiente del pH. Se produce dilatación arteriolar, aumento de la resistencia vascular pulmonar y mayor susceptibilidad a las arritmias.

Las enzimas intracelulares son muy sensibles a los cambios de pH, luego la disminución de la actividad enzimática puede llevar a una verdadera catástrofe bioquímica. Se disminuye la captación de glucosa por resistencia a la acción de la insulina. Se inhibe la glicólisis aeróbica, lo que puede tener un efecto muy grave en los estados de hipoxia que generalmente acompañan a los pacientes críticos además, se altera la síntesis de ATP. El metabolismo cerebral se ve afectado porque se alteran los mecanismos que mantienen la integridad celular. Además se presentan trastornos electrolíticos como hipercalemia, afectándose también el calcio lo que puede alterar la normal excitabilidad de las células.

La acidosis desvía la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha lo que origina una menor afinidad al oxígeno, favoreciendo su liberación hacia los tejidos, pero también disminuye la cantidad de 2,3 DPG.

www.medicapanama.com

Las cifras por debajo de 7,0 ocasionan inhibición del centro respiratorio, por lo que el mecanismo amortiguador ventilatorio ya no se hace efectivo. También hay que tener en cuenta que la hiperventilación producida como efecto compensador puede disminuir el flujo sanguíneo cerebral.

TRATAMIENTO DE LA ACIDOSIS METABÓLICA

El tratamiento de la acidosis metabólica comprende dos aspectos

1. El tratamiento de la enfermedad de base
2. El aumento de los niveles de bicarbonato. Como regla general, se debe tratar primero la enfermedad de base (Ej., Insulina en cetoacidosis) y sólo en ocasiones se trata directamente el aumento del bicarbonato.

El aumento del nivel de bicarbonato se puede hacer mediante la administración de bases como el bicarbonato u otros aniones. En nuestro medio es difícil la consecución de otros elementos y el bicarbonato se nos convierte en la piedra angular del tratamiento.

Al decidirse por la administración del bicarbonato se deben tener en cuenta cuatro variables:

1. Valor de pH
2. Valor de HCO3-
3. El grado de autolimitación de la acidosis
4. Complicaciones del tratamiento.

pH: la acidemia severa puede comprometer el estado vital del paciente y es una clara indicación del uso de HCO_3-. Los signos clínicos generalmente no aparecen hasta que el pH no sea menor de 7,2, luego se recomienda no administrarlo por encima de esta cifra.

HCO3–: cuando están activados los mecanismos compensatorios de hiperventilación, la acidemia (cifra de pH) puede ser incluso leve a pesar de que el HCO_3– esté muy bajo. Si el tratamiento se basara únicamente en el pH sólo administraríamos HCO_3– cuando falla la ventilación. De hecho un nivel muy bajo de HCO_3– puede ser una clara indicación de HCO_3– independiente del pH. Si nos acordamos de la ecuación de Henderson–Hasselbach, cuando el nivel de HCO_3– inicial es muy bajo, una pequeña caída adicional en los niveles de éste puede causar una caída fatal en el pH, porque se pierde la relación HCO_3–/$PaCO_2$. Además puede ser peligroso dejar todo el trabajo al sistema respiratorio para la estabilización del pH. La compensación de una acidosis severa requiere de un fuerte trabajo de los músculos respiratorios y en algunos pacientes esto puede llevar a fatiga, superponiendo una acidosis respiratoria. Si no se permite que el HCO3- caiga más allá de 10 mEq/L, se requerirá menos esfuerzo respiratorio para mantener el pH.

Autolimitación de la acidosis: una vez que la causa de la acidosis se ha removido el organismo generalmente es capaz de regenerar bicarbonato. Están involucrados dos mecanismos. Primero el riñón regenera bicarbonato aumentando la excreción de amonio, proceso lento que puede tomar varios días. Segundo, en las acidosis orgánicas como cetoacidosis y acidosis láctica, los aniones circulantes se pueden metabolizar a bicarbonato. Este proceso puede ser rápido y hacer que el HCO3- se normalice en cuestión de horas.

La administración de bicarbonato puede causar complicaciones muy severas. Estas pueden evitarse aumentando lentamente el nivel de bicarbonato y evitando el sobretratamiento.

a. Alcalosis metabólica. Esta es más probable en los casos de acidosis orgánica, cuando la contribución de los aniones orgánicos no se tiene en cuenta.
b. Hiperventilación poscorrección.
c. Hipocalemia.
d. Alcalinización rápida, que lleva a alteraciones en la conducción nerviosa, convulsiones y predisposición a arritmias.
e. Hipervolemia, especialmente cuando hay marcadas alteraciones renales.
f. Hipocalcemia.
g. Producción de ácido láctico, algunos estudios sugieren que la terapia con bicarbonato de la acidosis láctica puede aumentar la producción de ácido láctico. Esto lleva a la controversia todavía no muy clara del uso de bicarbonato en estos casos.

QUÉ TANTO BICARBONATO DAR

Lógicamente, la parte del organismo que se trata es el líquido extracelular, conducta lógica y

apropiada si el bicarbonato permaneciera en el LEC y obedeciera la regla de que las sustancias ionizadas no atraviesan las membranas celulares. En la práctica clínica este volumen es mayor y representa el volumen de distribución (VD).

La administración de bicarbonato aumenta el [HCO_3^-] sérico, pero este aumento crea un gradiente para la difusión al interior de la célula. Adicionalmente algo del bicarbonato administrado se consume al amortiguar los protones que se liberan de los buffers no dependientes del bicarbonato durante el aumento del pH. Así, que de la cantidad total de bicarbonato que se administra en el LEC, sólo una pequeña fracción aumenta el [HCO_3^-] sérico.

Entonces ¿qué tanto bicarbonato debemos administrar? En general podemos considerar que entre más bajo sea el nivel inicial de HCO_3-, mayor será la cantidad de bicarbonato a administrar para producir un aumento adecuado del [HCO_3^-]. En las acidosis severas solo 1/8 a una ¼ parte del bicarbonato que se administra permanece sin neutralizarse en el LEC. No podemos hablar de una simple prescripción porque hay que tener en cuenta muchas variables, la producción continuada de ácidos, la presencia de vómito, falla renal y las alteraciones en el volumen de distribución. El VD se calcula dividiendo la cantidad de bicarbonato administrada en mmol/Kg de peso por el cambio observado en la concentración de bicarbonato plasmático en mmol/L y multiplicando esto por 1000. Mientras que los pacientes con acidosis metabólica severa pueden tener un espacio de 100%, otros con acidosis menos severas pueden tener valores del 40% al 30%. Excepto en casos muy extremos el bicarbonato debe infundirse en infusión más que en bolos. El seguimiento estrecho del paciente determinará la necesidad de dosis adicionales de bicarbonato. Como la administración de bicarbonato no deja de ser peligrosa lo ideal es llevar al paciente a niveles de seguridad de pH 7,2 o sea un aumento de por lo menos 8 a 10 mol/L de HCO_3- en los casos de acidemia severa. En los casos de acidosis severa que es lo que nos ocupa, para evitar el sobretratamiento se recomienda iniciar con VD de 50%. La fórmula será:

Cantidad de HCO3- administrar = (Aumento deseado en HCO3- mmol/L) x Peso Kg x VD

Ejemplo en un paciente de 20 Kg en el que se quiere aumentar el nivel de bicarbonato en 6 mEq/L con un VD asumido de 50%.

HCO3- = 6 x 0.5 x 20 = 60 mEq de HCO3-

El déficit podría calcularse con un HCO3- ideal de 12 mEq/L. Tenga en cuenta que esto solo es una guía, ya que es extremadamente difícil decir a ciencia cierta que tanto bicarbonato en realidad se requiere.

www.medilibros.com

LECTURAS RECOMENDADAS

Adrogue HJ, Madias, NE. Management of Life- Threatening Acid-Base Disorders. Review Article. New England Journal Medicine 1998; 338(1): 26-34.

Chernow B. Essentials of Critical Care Pharmacology. 2 edición. Williams y Wilkins Edit 1994; 490-500.

Cogan MG. Fluid and Electrolytes. Prentice Hall International Inc. Edit 1991; 175-224.

Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencl V. Anion gap and hypoalbuminemia. Critical Care Medicine 1998; 26(11): 1807-1809.

Fuhrman BP, Zimmerman JJ. Pediatric Critical Care. 1 edición. Mosby Year Book Edit 1992; 689-701.

Halperin ML, Goldstein MB. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology. A problem based approach. WB Saunders Company Edit 1999; 4-155.

Hood VL, Tannen Rl. Protection of Acid-Base Balance by pH Regulation of Acid Production. Review Article. New England Journal Medicine 1998; 339(12): 819- 826.

Maxwell MH, Kleemans CR, Narins RG. Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. McGraw Hill Edit 1994; 769-825.

Narins RG, Emmett M. Simple and Mixed Acid-Base Disorders: A practical approach. Medicine 1980; 59: 161-187.

ALCALOSIS METABÓLICA

31

Ileana Bernal, MD; Ricardo Gastelbondo, MD; Jaime Fernández, MD

Dentro de las alteraciones del equilibrio ácido-básico en la población infantil, la alcalosis metabólica es debida, en la mayor parte, de los casos a factores yatrógenos, como los tratamientos con exceso de soluciones alcalinas, el uso prolongado de diuréticos y de esteroides, la ingestión rutinaria y no controlada de antiácidos (bicarbonato de sodio). Otras causas son: pérdida de ácidos secundaria a vómito por obstrucción intestinal alta como ocurre en la estenosis pilórica y la pérdida de ácidos por la orina.

Este capítulo pretende realizar una revisión de las principales causas de la alcalosis metabólica, definiendo la fisiopatología presente en cada una, pautas diagnósticas y enfoque inicial para el manejo.

DEFINICIÓN

Teoría clásica

La alcalosis metabólica resulta de la pérdida de ácido fijo o de la ganancia de bases. La característica en los gases arteriales es una elevación en el bicarbonato y una base exceso positiva. Es un desorden sistémico del equilibrio ácido-básico en el cual hay un aumento del pH secundario a un incremento inicial en la concentración sérica de bicarbonato (HCO_3-) (1-5).

Es uno de los trastornos más frecuentes en pacientes hospitalizados debido a la prescripción de diuréticos clororuréticos, sondas nasogástricas o presencia de vómito.

El CO_2 aumenta como un evento compensatorio (trastorno hipercarbonatémico), la hipoventilación se limita en forma parcial cuando la P02 llega a 55-60 mmHg, porque la hipoxia estimula nuevamente el centro respiratorio. Un mayor o menor cambio en la PCO_2 supone un trastorno respiratorio superpuesto –alcalosis o acidosis respiratoria, respectivamente–.

No obstante que la alcalosis metabólica siempre es hipoclorémica, la disminución en la concentración plasmática de cloruro no es exactamente lo inverso del incremento en la concentración de bicarbonato, debido a que hay un aumento en la brecha aniónica. Este incremento es predecible debido a la equivalencia de una mayor carga negativa en la albúmina, el contribuyente más importante en la brecha aniónica. Esta se eleva de 0,4 a 0,5 mEq/L por cada mEq/l aumentado en la concentración plasmática de bicarbonato durante la alcalosis metabólica (6).

La mortalidad asociada a un pH mayor de 7,55 es de aproximadamente 45% y 80% cuando el pH es superior a 7,65 aunque esta relación no es necesariamente causal, debe realizarse una estricta intervención cuando el pH excede de 7,55.

Teoría fisicoquímica

La alcalosis metabólica no resulta de una ganancia de bases o pérdida de ácido, sino de una menor disociación del agua que aporta menos iones de hidrogeno como consecuencia de un aumento en la diferencia de iones fuertes (DIF), por una pérdida de aniones (Cloro) o una ganancia de cationes (Sodio).

FISIOPATOLOGÍA

Para una fácil comprensión podemos agrupar las alcalosis bajo 3 mecanismos:

1. La contracción de volumen: A causa de un exceso de pérdidas digestivas o renales. Tam-

bién se le conoce como alteraciones respondedoras a la administración de cloro (Cloruro de sodio o de potasio).
2. El exceso de corticoides o alcalosis sin contracción de volumen: Por acción principalmente mineralocorticoide. Conocidas como alteraciones resistentes a la administración de cloro.
3. La administración de álcalis (1).

Causas

La elevación primaria de los niveles de bicarbonato plasmático puede ser causada por los siguientes procesos (7) (cuadro 1):

Cuadro 1. Generación de la alcalosis metabólica (6)

	Ejemplos
Administración de álcali	
HCO3-	Terapéutica de acidosis metabólica
Carbonato	Antiácidos
Acetato	Hiperalimentación, hemodiálisis
Lactato	Soluciones parenterales, dialisado peritoneal
Citrato	Anticoagulante sanguíneo
Pérdida gastrointestinal de H+	
Pérdida gástrica de H+	Vómito, aspiración nasogástrica
Pérdida en heces de H+	Cloridorrea congénita
Pérdida renal de H+	
Aldosterona (especialmente con K+)	Hiperaldosteronismo primario, estados hiperreninémicos primarios, deficiencia de Mg2+
Na+ distribución y velocidad de flujo	Diuréticos de asa o tiacídicos
PCO2	Poshipercapnia
Distribución de anión no resorbible	Cetonas, antibióticos derivados de la penicilina

PÉRDIDA NETA DE H+ DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR (LEC)

Los hidrogeniones (H+) pueden perderse del LEC externamente a través del tracto gastrointestinal y por los riñones o pueden pasar al interior de las células. Si las pérdidas de H+ exceden la carga producida diariamente de H+ por la dieta y el metabolismo, entonces aumenta la concentración plasmática de HCO_3-. En el estómago, la secreción de H+ a la luz por las células parietales a través de la H+ATPasa lleva a que el HCO_3- permanezca en la superficie basolateral. En el riñón, la secreción de H+ por la H+ATPasa o por el intercambiador Na+/H+ también lleva moléculas de HCO_3- a la superficie basolateral. Se ha postulado la entrada de H+ a la célula se presenta en estados de depleción de potasio, aumentando así la concentración de HCO_3- en el LEC.

ADICIÓN NETA DE PRECURSORES DE BICARBONATO AL LÍQUIDO EXTRACELULAR

La administración de HCO_3- o substancias que generan HCO_3-, como lactato, citrato o acetato a una razón mayor que la producción metabólica de H+ conduce a un aumento en el HCO_3- en el LEC. Cuando la función renal es normal, este aumento del HCO_3- se contrarresta con excreción renal de HCO_3- debido a que los niveles de plasmáticos de HCO_3- exceden el umbral de reabsorción.

PÉRDIDA EXTERNA DE LÍQUIDO QUE CONTIENE CLORO EN MAYOR CONCENTRACIÓN Y BICARBONATO EN MENOR CONCENTRACIÓN QUE EL PLASMA

La pérdida de este tipo de líquidos lleva a la contracción del volumen del líquido extracelular y aumenta el HCO_3-: Alcalosis por contracción.

El riñón, normalmente tiene un mecanismo protector para controlar los aumentos significativos del HCO_3- en el LEC hasta un umbral a nivel tubular por encima del cual la reabsorción proximal falla y aparece pérdida de HCO_3- en la orina.

AMORTIGUACIÓN

Cuando se adiciona HCO_3- al LEC, los H+ reaccionan con el HCO- para producir CO_2, el cual normalmente es exhalado en el gas espirado. Así el aumento del HCO_3- en el LEC se controla. La mayoría de los H+ usados para esto provienen del líquido intracelular. Otra fuente de producción de H+ es secundaria a una pequeña producción de ácido láctico.

www.medilibros.com

COMPENSACIÓN RESPIRATORIA

Bajo condiciones normales el control de la ventilación ocurre en el cerebro y es sensible a la concentración intersticial de H+. La compensación respiratoria a la alcalosis metabólica se da por hipocapnia secundaria a hipoventilación independientemente del límite de oxigenación. Como regla la $PaCO_2$ debe aumentar ,25 a 1,0 x aumento en la concentración plasmática de HCO_3-. Si este mecanismo falla demuestra la coexistencia de una alcalosis respiratoria primaria.

CORRECCIÓN RENAL

La respuesta correctiva del riñón para excretar en exceso de HCO_3- en la orina ocurre en el punto en el cual se supera la cantidad máxima de reabsorción de bicarbonato o transporte máximo (Tmax.) como el umbral plasmático (PT) para que ocurra bicarbonaturia. La excreción de bicarbonato en orina es proporcional a la tasa de filtración glomerular una vez se excede la PT. Por lo tanto, si el paciente tiene una función tubular normal, es difícil producir un aumento significativo y sostenido en la concentración plasmática de HCO_3 sin cambiar la PT y el Tmax.

RESPUESTAS BIOQUÍMICAS Y FISIOLÓGICAS

Factores que favorecen el mantenimiento de la alcalosis metabólica: Aumentan el Tmax. para HCO_3- y de esta forma estimulan la reabsorción neta de HCO_3- a nivel renal (7).

DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN SANGUÍNEO EFECTIVO ARTERIAL

La pérdida absoluta de volumen (pérdida de sal a través de emesis o sangrado) o de volumen efectivo (falla cardíaca, cirrosis o síndrome nefrótico), aumenta el Tmax. y el umbral plasmático para HCO_3- Esto se acompaña de aumento en la reabsorción tubular proximal de sodio y agua y a nivel de la nefrona distal se da un efecto mineralocorticoide.

DEPLECIÓN DE CLORO

Aunque ocurre como parte del proceso fisiopatológico de depleción de volumen del LEC, además, el cloro está involucrado en el proceso de reabsorción de HCO_3-, aun en casos de expansión del LEC, la depleción de cloro aumenta la Tmax. y por ende el umbral plasmático para HCO_3-.

ALDOSTERONA

Produce un aumento en la avidez distal de sodio que lleve a un aumento en la generación de HCO_3- a nivel renal aun en ausencia de disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo.

DEPLECIÓN DE POTASIO

La depleción de potasio es uno de los factores implicados en aumentar el Tmax. y el umbral plasmático para bicarbonato y así perpetuar la alcalosis metabólica. Esto podría explicarse porque la depleción de potasio lleva a una acidosis intracelular relativa y ésta propicia la excreción renal de H+. Existe, sin embargo, evidencia en contra de este concepto, la primera argumenta que es difícil mantener la electroneutralidad por un ion que existe en bajas concentraciones. Además, los investigadores han fallado al detectar una disminución en el pH intracelular renal durante la depleción de potasio a nivel experimental. También en estudios en humanos se ha visto que la alcalosis metabólica puede ser corregida casi totalmente sin la normalización del déficit de potasio.

HIPERCAPNIA

El aumento en la PCO_2 aumenta el Tmax. y el umbral plasmático para HCO_3-. Esto puede ser mediado a través de la disminución del pH celular (el cual ha sido documentado durante estados de hipercapnia aguda y crónica). El aumento en la $PaCO_2$ que ocurre durante la alcalosis metabólica como parte de la compensación respiratoria normal puede alterar la corrección renal por éste mecanismo.

www.medilibros.com

GENERACIÓN Y CONSERVACIÓN DE LA ALCALOSIS METABÓLICA

El bicarbonato puede provenir de una fuente exógena o de pérdida de líquido normalmente ácido, contenidos gástricos u orina. El 90% se reabsorbe a nivel tubular proximal en intercambio con sodio o hidrogeniones a través de bombas dependientes de ATP y hasta un 30% puede reabsorberse a nivel distal en caso de necesidad (60) (figura 1).

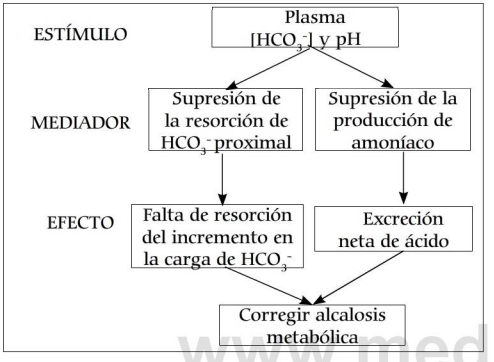


Figura 1. Fisiopatología de la alcalosis metabólica (6).

En circunstancias normales, la absorción del bicarbonato filtrado alcanza una meseta, a la concentración sérica de 25 a 28 mEq/L; a cifras más altas, los túbulos renales rechazan al bicarbonato cada vez más alto en el filtrado glomerular y aparece bicarbonato filtrado en la orina. Este fenómeno se conoce como el máximo transporte tubular (Tm) para bicarbonato.

Existen cuatro causas determinantes de este fenómeno que modifican la acidificación en el túbulo colector, ocasionando resorción en los túbulos de cantidades aumentadas de bicarbonato filtrado y la conservación de cifras séricas altas de bicarbonato, éstos son: incremento en la actividad de los mineralocorticoides (aldosterona), disminución del volumen extracelular por distribución de sodio y velocidad de flujo, PCO_2 (Hipercapnia) y un anión no reabsorbible (Hipopotasemia).

Para que haya un aumento significativo en el nivel de bicarbonato, debe haber un gran y sostenido aporte exógeno, pérdida importante de ácidos o estímulos como hipovolemia, falla cardíaca, cirrosis, hipoalbuminemia, disminución de la tasa de filtración glomerular, del cloro o potasio que disminuyen la excreción y aumenta su reabsorción.

ESPACIO EXTRACELULAR Y DEFICIENCIA DE POTASIO EN LA CONSERVACIÓN DE LA ALCALOSIS METABÓLICA

En la mayoría de formas de la alcalosis metabólica crónica hay una depleción del líquido extracelular. Esta depleción es sinónima con la deficiencia de cloruro, puesto que éste (como el sodio) se encuentra predominantemente en el espacio extracelular y es el principal anión en este compartimiento. Por ejemplo, durante el vómito, se pierde cloruro en forma de ácido hidroclórico. La pérdida de iones de hidrógeno genera la alcalosis, mientras que la pérdida de cloruro sirve para disminuir el espacio extracelular y perpetuar la alcalosis. Con la administración de diuréticos, se pierde cloruro en la orina en forma de cloruro de amonio, así como de cloruro de sodio y de potasio. La excesiva pérdida de amonio por orina causa alcalosis metabólica mientras que la pérdida de cloruro ocasiona depleción del espacio extracelular.

Las reservas de potasio del organismo siempre se agotan en la alcalosis metabólica, por lo común debido a la caliuresis, y como regla se presenta hipopotasemia. Durante el vómito, el aumento transitorio de la distribución de bicarbonato de sodio hacia el túbulo colector cortical con hiperaldosteronismo, ocasiona excreción de potasio. Al igual que con los diuréticos, el aumento en el flujo y la distribución de sodio con hiperaldosteronismo, eleva la excreción de potasio (6)(figura 2).

La alcalemia hace que la resorción de bicarbonato sea estática en el túbulo proximal incapaz de elevarse por arriba del valor normal. En estas circunstancias, se debe reducir el índice de filtración glomerular de manera inversa al incremento en la concentración plasmática de bicarbonato para permitir que la carga de bicarbonato filtrado permanezca normal (es decir, no elevada). En estos trastornos es suficiente un índice normal de resorción de bicar-

www.medilibros.com

bonato en el túbulo proximal para prevenir un incremento en la distribución del bicarbonato a la porción más distal de la nefrona, el túbulo colector cortical. El bicarbonato no inunda el túbulo colector, se resorbe normalmente y evita la bicarbonaturia. La elevada concentración plasmática de bicarbonato se conserva, por lo tanto, por una reducción recíproca en el índice de filtración glomerular.

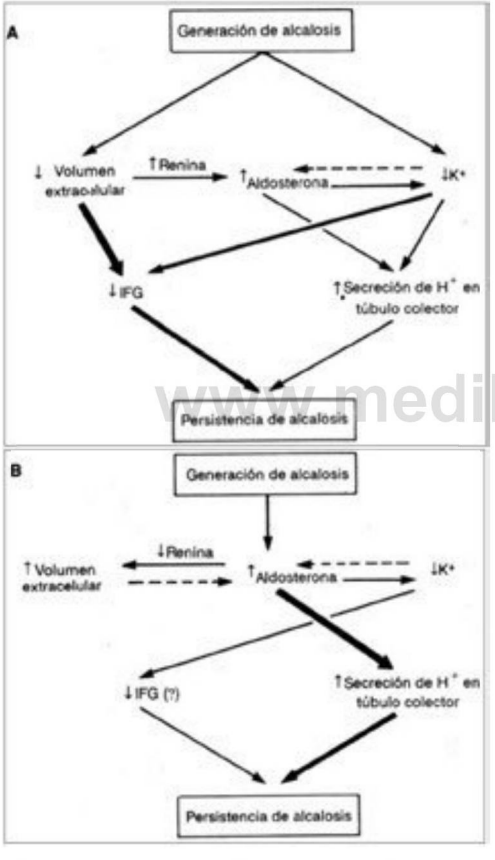


Figura 2. Patrones de generación y conservación de la alcalosis metabólica (6).

La persistencia de la alcalosis metabólica se atribuye a factores que ocasionan que el índice de filtración glomerular disminuya mientras se eleva la concentración de bicarbonato en el plasma. El factor más importante en disminuir el índice de filtración glomerular es la deficiencia de cloruro (sinónimo de contracción del espacio extracellular). La hipovolemia consecuente desencadena cambios neurohumorales que resultan en la hipofiltración glomerular. La depleción del potasio también puede incrementar potentes vasoconstrictores glomerulares, angiotensina II y tromboxano.

LA ALDOSTERONA EN LA CONSERVACIÓN DE LA ALCALOSIS METABÓLICA

La aldosterona puede estimular directa o indirectamente los mecanismos secretores de los iones de hidrógeno en la célula intercalar alfa del túbulo colector, incluso durante la alcalemia. Por lo tanto, además de la resorción de sodio y secreción de potasio, la hiperreninemia u otra causa primaria de aldosteronismo puede sumarse, por lo menos de manera parcial, para incrementar la resorción de bicarbonato tubular. Además, la depleción de potasio puede aumentar el efecto de la aldosterona en la secreción de hidrógeno. La capacidad de secreción de iones de hidrógeno en el túbulo colector es baja, de tal forma que es relativamente pequeño el incremento en la carga del bicarbonato filtrado que se puede sostener por este mecanismo. El efecto total del hiperaldosteronismo es entonces inducir una ligera alcalosis metabólica hipopotasémica con retención de cloruro de sodio e hipertensión (6).

ETIOLOGÍA (*ver tabla* 1)

CARGA EXÓGENA DE BICARBONATO

Administración de álcalis

Carga de álcalis con disminución del índice de filtración glomerular

La administración de bicarbonato en una cantidad tan elevada como 20 mEq/K por día a una persona con respuesta bicarbonatúrica y función renal normales, induce poco cambio en la concentración plasmática de bicarbonato y en el pH. Por lo tanto, a menos que sea extremadamente rápida, la administración de bicarbonato no produce alcalosis metabólica.

www.medilibros.com

Tabla 1. Causas de alcalosis metabólica (6).

Cargas exógenas de bicarbonato	Administración súbita de álcalis	Bicarbonato	
		Carbonato	
		Acetato	
		Lactato	
		Citrato	
	Síndrome de leche y álcali		
Contracción VEC, normotensión, deficiencia de potasio e hiperaldosteronismo hiperreninémico secundario	Origen Gastrointestinal	Vómito	
		Aspiración gástrica	
		Cloridorrea congénita	
		Adenoma velloso	
	Origen Renal	Diuréticos (especialmente tiacidas y de Asa)	Agudo
			Crónico
		Estado poshipercápnico	
		Distribución de anión no resorbible	Cetonas
			Penicilina
			Carbenicilina
		Despues de tratamiento de cetoacidosis o acidosis láctica	Realimentación con carbohidratos después de inanición
		Deficiencia de magnesio	
		Depleción de potasio	
		Síndrome de Bartter	
Expansión de VEC, hipertensión, deficiencia de potasio, hipermineralocorticoidismo	Relación con renina elevada	Tumor secretor de renina	
		Estenosis de arteria renal	
		Hipertensión maligna o acelerada	
	Relacionada con renina disminuida	Aldosteronismo primario	Adenoma
			Hiperplasia
			Carcinoma
			Suprimible por glucocorticoides
		Defectos enzimáticos suprarrenales	Deficiencia de 11B-hidroxilasa
			Deficiencia de 17alfa-hidroxilasa
		Síndrome o enfermedad de Cushing	ACTH ectópica
			Carcinoma suprarrenal
			Adenoma suprarrenal
			Hipersecreción pituitaria primaria
		Otras	Regaliz
			Masticación de tabaco
			Aerosol nasal
			Carbenoxolona
			Síndrome de Liddle

www.meniblos.com

Por otra parte, si se altera el índice de filtración glomerular no puede filtrarse y excretarse de manera apropiada el bicarbonato, de tal forma que una carga de álcalis puede generar una alcalosis metabólica sostenida.

Esta carga de álcalis puede ser en forma de bicarbonato (terapéutica de acidosis metabólica, hemodializado), o precursores del bicarbonato como: carbonato (antiácidos), acetato (soluciones para hiperalimentación, hemodia-

lizado), lactato (soluciones parenterales, dializado peritoneal) o citrato (anticoagulante sanguíneo).

La ingestión de grandes cantidades de leche puede producir un síndrome de insuficiencia renal, nefrocalcinosis con alcalosis metabólica llamado *síndrome de leche y álcali*, que puede ocurrir también por el consumo crónico de antiácidos que contienen calcio, bicarbonato, bismuto o magnesio. La falta de expansión del volumen extracelular asociada a la supresión de la secreción de PTH mediada por hipercalcemia contribuyen a mantener la alcalosis metabólica. La hipercalcemia también disminuye el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular, lo cual puede afectar la corrección renal de la alcalosis metabólica. Además la alcalosis reduce la excreción de calcio y potencia la hipercalcemia, esta es la razón por la cual crónicamente se produce nefrocalcinosis, la cual a su vez reduce la tasa de filtración glomerular y por lo tanto la habilidad para excretar la carga de álcali (7).

PRODUCCIÓN ENDÓGENA DE BICARBONATO

Puede ocurrir como efecto de rebote luego de la corrección de una acidosis aguda, especialmente si ésta fue de tipo láctico o cetoacidosis diabética porque el lactato y cetoácidos se metabolizan a bicarbonato.

En hipopotasemia, su intercambio con hidrogeniones disminuye y dificulta la salida de hidrogeniones al espacio extracelular, ocasionando alcalosis refractaria al tratamiento (potasio <2 mEq/L) (1).

HIPOVOLEMIA, DEFICIENCIA DE POTASIO E HIPERALDOSTERONISMO HIPERRENINÉMICO SECUNDARIO

Algunas alcalosis metabólicas son generadas por pérdidas de iones de hidrógeno, renal o por vía gastrointestinal, con pérdida de potasio y cloruro simultáneos. La consecutiva contracción del espacio extracelular y la deficiencia de potasio disminuyen el índice de filtración glomerular o aumentan la secreción tubular primaria de iones de hidrógeno a través de hiperaldosteronismo para conservar la alcalosis metabólica. Estos factores sirven para abolir la respuesta bicarbonatúrica renal normal hacia una elevada concentración plasmática de bicarbonato y del pH. La respuesta bicarbonatúrica adecuada se puede reestablecer, con corrección de esta forma de alcalosis metabólica mediante la repleción de potasio y cloruro de sodio (6).

PÉRDIDA DE IONES HIDRÓGENO POR VÍA GASTROINTESTINAL

Diariamente, el estómago produce entre 1-2 litros de una solución ácida con más de 100 mmol/l de hidrogeniones y menos de 15 mEq/l de potasio que se neutralizan en el duodeno con la secreción pancreática; si la secreción gástrica es removida por vómito, por ejemplo, secundario a estenosis pilórica o por sonda nasogástrica, se genera alcalosis metabólica por pérdida de ácidos no volátiles.

La pérdida de iones de hidrógeno en el organismo, con igual ganancia de bicarbonato, explica la generación de alcalosis metabólica inducida por vómito o aspiración nasogástrica. Las células parietales gástricas forman un ion de hidrógeno y un bicarbonato en una relación 1:1 estequiométrica a partir del ácido carbónico, el que a su vez se deriva del CO_2 y del agua. El ion hidrógeno entra al lumen gástrico mientras que el bicarbonato a la sangre. Puesto que el líquido gástrico puede tener un pH tan bajo como 1,0 (concentración de iones de hidrógeno de 0,1 mmol(l), puede presentarse de manera simultánea la entrada de una cantidad significativa de bicarbonato hacia la sangre y es considerable la pérdida de volumen gástrico.

El cloruro se pierde como un anión acompañado de ion hidrógeno (es decir, no se pierde HCl) durante el vómito con lo cual disminuye el líquido extracelular. Hay poco cloruro en la fase de inducción de la alcalosis metabólica, puesto que la carga de cloruro de sodio filtrada es baja (hipocloremia) y la retención de cloruro renal es activa (debido a hipovolemia).

Durante la fase activa del vómito, el incremento en la concentración plasmática de bicarbonato ocasiona inicialmente una respuesta renal cualitativamente adecuada para excretar

www.medilibros.com

bicarbonato, aunque insuficiente para corregir la alcalosis. La respuesta bicarbonatúrica aumenta la excreción de potasio en forma secundaria y ocasiona depleción de potasio en el organismo: La secreción de potasio en el túbulo colector cortical se facilita por la aldosterona que se eleva debido a la pérdida de cloruro e hipovolemia porque el sodio se distribuye al túbulo colector cortical con bicarbonato, un anión relativamente no reabsorbible, en vez de cloruro. La excreción de cloruro disminuye rápidamente hasta valores insignificantes debido a la hipocloremia y a la resorción renal activa originada por la hipovolemia (6). La hipovolemia y la hipopotasemia ocasiona disminución del índice de filtración glomerular, de esta manera persiste la alcalosis.

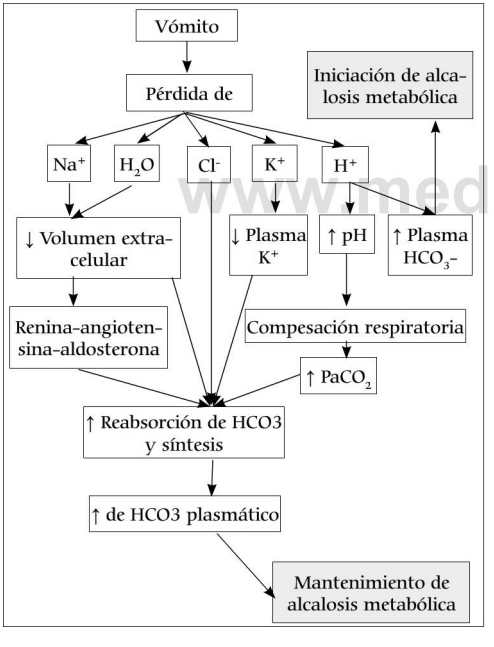


Figura 3. Factores que intervienen en la generación y mantenimiento de la alcalosis metabólica ocurrida durante el vómito (7, 8).

Cuando cesa el vómito, la concentración plasmática de bicarbonato disminuye ligeramente. En 24 horas desaparece el bicarbonato de la orina y por ende no se puede dar una respuesta normal adecuada a la alcalemia. En esta etapa la hipovolemia y la depleción de potasio restablecen el riñón para disminuir el índice de filtración glomerular y así permitir la conservación completa del bicarbonato filtrado a pesar de una elevada concentración plasmática de bicarbonato y de alcalemia. Durante esta fase de alcalosis metabólica, la depleción del espacio extracelular es un fuerte estímulo para la secreción de renina, por lo tanto, el aumento esperado de liberación de aldosterona lo contrarresta la hipokalemia. La ausencia de bicarbonaturia disminuye la pérdida renal de potasio en esta etapa de alcalosis metabólica. Aun existe poca excreción urinaria de cloruro debido a una intensa reabsorción renal de cloruro de sodio ocasionada por una pequeña carga de cloruro filtrado y por hipovolemia.

La corrección de la alcalosis se puede afectar por estos factores tubulares y hemodinámicas que evitan una respuesta bicarbonatúrica normal.

CLORIDORREA CONGÉNITA

Trastorno hereditario raro en el cual se presenta diarrea crónica con pérdida fecal de ácido con el aumento de la distribución de bicarbonato hacia la sangre. Se piensa que hay una pérdida normal por el íleo (intercambio de HCO_3-/Cl) con función continua del intercambiador de Na+/H+ (7).

Adenoma velloso del colon

Tumor benigno del recto o sigmoide que puede secretar grandes cantidades de sodio, cloro, proteínas y potasio, mediante la ocurrencia de diarrea persistente. Las pérdidas de sodio, potasio y cloro y la relativamente baja concentración de HCO_3- en heces producen, en algunos pacientes, alcalosis metabólica (1).

PÉRDIDA RENAL DE HIDRÓGENO

Los factores que aumentan la secreción de iones hidrógeno en los túbulos colector medular y cortical y que aumentan, por lo tanto, la excreción neta de ácido urinario generan nuevo bicarbonato. El sistema secretor de iones hidrógeno en la célula intercalar –alfa del

túbulo colector puede ser estimulado directa o indirectamente mediante:

1. Un valor elevado de aldosterona (por causas primarias o secundarias de hiperreninismo o hiperaldosteronismo primario)
2. Aumento de la distribución de sodio y diferencia de potencial lumen-negativa generada en la vecindad de la célula principal (debido a diuréticos, en especial con anión no reabsorbible)
3. Aumento intracelular de CO_2 (hipercapnia) ó
4. Aumento del pH luminar y de la tensión del amoníaco (debido a aumento de la amoniogénesis inducida por hipokalemia)

TERAPIA DIURÉTICA

Los diuréticos que actúan en el asa de Henle (furosemida, ácido etacrínico y bumetamida) o en el túbulo contorneado distal (tiacídicos) pueden disminuir abruptamente el volumen extracelular debido a cloruresis y natriuresis respectivamente (14), producen hiperaldosteronismo con mayor reabsorción proximal de bicarbonato y secreción distal de protones. No existe bicarbonaturia acompañante, de tal forma que no se altera el contenido de bicarbonato en el plasma y se eleva la concentración plasmática de bicarbonato. Este trastorno agudo se llama alcalosis de contracción, el grado de alcalosis usualmente es leve debido a procesos de amortiguamiento celular.

La administración prolongada de diuréticos de asa o de una tiazida aumenta la distribución de sodio hacia el túbulo colector cortical, sosteniendo un aumento en la diferencia de potencial lumen-negativo y en la secreción de potasio y de iones hidrógeno. La contracción del volumen extracelular estimula la renina y, por tanto, la aldosterona, agregándose al aumento de excreción de ácido neto por orina y a la caliuresis. La hipokalemia resultante estimula la amoniogénesis y promueve un aumento en la excreción de amonio. Por lo tanto, se genera nuevo bicarbonato y se origina alcalosis metabólica sostenida.

Cuadro 2. Trastornos ácido-básicos debido al uso de diuréticos (6).

Sitio de la nefrona	Efecto de transporte	Ejemplo	Consecuencia acidobásica
Túbulo proximal	Secreción H+	Acetazolamida	Acidosis metabólica (RTA proximal tipo I)
Asa de Henle	Resorción NaCl	Furosemida, ácido etacrínico, bumetamida	Alcalosis metabólica
Túbulo contorneado distal	Resorción NaCl	Tiacidas	Alcalosis metabólica
Túbulo colector cortical	Resorción NaCl Secreción K+ Secreción H+	Espironolactona, amilorida, triamtereno	Acidosis metabólica (RTA distal generalizada tipo IV)

POSTHIPERCÁPNICA

La hipercapnia estimula la producción neta de ácido urinario y aumenta la concentración plasmática de bicarbonato, sostenida por un aumento adaptable en la reabsorción de bicarbonato proximal. La hipercapnia también induce un defecto en la reabsorción del cloruro de sodio en el túbulo proximal que puede ocasionar algún grado de depleción del espacio extracelular, exacerbado por uso frecuente y concurrente de diuréticos.

Si la PCO_2 regresa rápidamente a lo normal, el riñón responde de manera común con una rápida respuesta bicarbonatúrica para normalizar la concentración plasmática de bicarbonato. Sin embargo, si la cloruresis preexistente (efecto directo de hipercapnia o de diuréticos) ocasiona depleción del volumen extracelular, la respuesta renal puede ser incompleta. La hipovolemia sirve para conservar elevada la concentración de bicarbonato hasta que se administra cloruro o se descontinúan los diuréticos para restablecer la euvolemia.

FIBROSIS QUÍSTICA

Se han reportado varios casos de niños con fibrosis quística que desarrollan alcalosis meta-

bólica secundaria a la marcada pérdida de cloro en sudor. La pérdida subsecuente de volumen hace que la alcalosis metabólica persista en estos pacientes (7, 15).

DISTRIBUCIÓN DE ANIÓN NO REABSORBIBLE

Si la distribución de sodio hacia la célula principal del túbulo colector se hace con un anión que se reabsorbe pobremente (cualquier anión no clorúrico, por ejemplo: cetonas, algunos antibióticos intravenosos en grandes dosis como penicilina y carbenicilina) existe aumento de la diferencia de potencial lumen-negativo y aumento de la secreción de ion hidrógeno y de potasio comparado con aquel generado por distribución comparable con la de cloruro.

TRATAMIENTO DE LA ACIDOSIS ORGÁNICA

Cuando se administra terapéuticamente bicarbonato durante el curso de una cetoacidosis o acidosis láctica y se metaboliza en seguida la cetona o lactato circulante a bicarbonato, se puede presentar un exceso de bicarbonato circulante. El aumento de la excreción neta de ácido urinario y de la generación de bicarbonato puede exacerbar este proceso.

Otra forma de alcalosis metabólica se puede presentar luego de realimentación con carbohidratos después de cetoacidosis por inanición. Durante la etapa de cetoacidosis, el aumento de la generación renal de bicarbonato, estimulado por la academia, puede evitar que el bicarbonato en plasma disminuya tanto como pueda ser predecible por la cantidad de generación de cetoácidos. Cuando hay realimentación, las cetonas circulantes se pueden convertir en bicarbonato, agregándose a aquel generado durante la cetoacidosis preexistente y, por lo tanto ocasionan una alcalosis metabólica aguda, la cual puede durar incluso semanas. Se cree que esta alcalosis metabólica es mantenida por el aumento en la avidez renal por el sodio que resulta de la depleción del volumen del LEC ocurrida durante el ayuno.

DEPLECIÓN DE MAGNESIO O DE POTASIO

La deficiencia de magnesio aumenta la producción de renina. El hiperaldosteronismo aumenta la secreción de potasio y de iones hidrógeno en el túbulo colector cortical para generar y conservar la alcalosis metabólica hipoclorémica.

La deficiencia de potasio prolongada de cualquier origen se ha relacionado a veces con la generación y conservación de alcalosis metabólica. Es probable que intervengan mecanismos renales y no renales en la producción de la alcalosis.

EXCESO DE MINERALOCORTICOIDES

Se caracteriza por volumen intravascular normal o aumentado, cloro urinario mayor a 20 mEq./l.

HIPERVOLEMIA, PRESIÓN SANGUÍNEA ELEVADA, DEFICIENCIA DE POTASIO Y ESTIMULACIÓN PRIMARIA DE ALDOSTERONA

Hiperaldosteronismo

La estimulación primaria de la aldosterona, no regulada por líquido extracelular, ocasiona:

1. Retención primaria de sodio y expansión del líquido extracelular con hipertensión (hipertensión dependiente de volumen).
2. Excreción de potasio con hipokalemia.
3. Aumento de la capacidad secretora de iones de hidrógeno con estimulación de la excreción neta de ácido urinario para generar alcalosis metabólica y aumento de la capacidad de reabsorción de bicarbonato. La depleción en el índice de filtración glomerular inducida por deficiencia de potasio también puede ayudar a conservar la alcalosis. El fenómeno de escape de mineralocorticoides se presenta a partir de estos efectos, el grado de alcalosis metabólica es por lo común muy ligero en estos trastornos, debido a la baja capacidad secretora de iones hidrógeno de la célula blanco de la aldosterona en el túbulo colector cortical.

En el hiperaldosteronismo primario, la característica principal es la hipertensión la cual puede ser producida por un adenoma unilateral (Síndrome de Conn), hiperplasia suprarrenal bilateral y menos frecuente por un carcinoma secretante de aldosterona.

www.medilibros.com

Estados de aldosterona y renina elevados

Se puede presentar sobreproducción de renina, por falta de control del volumen extracelular, a causa de un tumor que secreta renina del aparato yuxtaglomerular y enfermedades intrínsecas de los vasos renales, como estenosis de la arteria renal e hipertensión acelerada o maligna. Se caracterizan por hipertensión como principal problema, hipokalemia de grado moderado y falla renal.

Estados de mineralocorticoides elevados y renina baja

Los tumores y la hiperplasia de la glándula suprarrenal están relacionados con sobreproducción primaria de aldosterona y de otras hormonas mineralocorticoides. Se presenta también en algunos defectos enzimáticos suprarrenales (deficiencia de 11beta, o 17 alfa-hidroxilasa) y en el Síndrome de Cushing, éstos como causas endógenas de la alteración.

La ingestión de sustancias con actividad mineralocorticoide intrínseca o con capacidad para inhibir la 11 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa, como por ejemplo, el ácido glicerrízico contenido en el licor "negro" puede resultar en un estado clínico de hiperaldosteronismo primario. La 11 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa metaboliza de manera normal los glucocorticoides endógenos abundantes para evitar que ocupen y activen el receptor minerolocorticoide.

Síndrome de Liddle

Raro defecto a nivel tubular distal caracterizado por excesiva reabsorción de sodio y excreción de potasio, es ocasionado por un mineralocorticoide endógeno no identificado.

Genética

Con un patrón de herencia autonómica dominante, sin embargo, se han descrito algunos casos con aparición esporádica. Estudios recientes han demostrado que esta entidad es causada por mutaciones de los genes que codifican dos de las tres subunidades constitutivas del canal de sodio epitelial sensible a amiloride (ENaC).

Manifestaciones clínicas y bioquímicas

Se manifiesta desde la infancia con poliuria, polidipsia, falla en el crecimiento, hipertensión arterial, alcalosis metabólica hipokalémica y secreción de renina y aldosterona casi ausentes.

Fisiopatología

El Síndrome de Liddle resulta de una alteración en el canal de sodio epitelial el cual está formado por tres subunidades proteicas (Alfa-2-, Beta-1- y Gamma-1-) que tiene unas terminales citosólicas cortas, dos dominios de transmembrana y una gran asa extracelular. La subunidad Alfa parece ser necesaria para el ensamblaje del complejo tetramérico que mantiene una alta sensibilidad al amiloride y un poro para el paso de Na muy selectivo. Cada subunidad de este canal contiene un extremo C Terminal, un motif xPPxY el cual es necesario para la interacción con los dominios WW de la ubiquitin-protein ligasa, Nedd4, ésta regula la función de ENAC controlando el número de canales en la superficie celular (16). Las mutaciones en el Síndrome de Liddle que truncan el extremo C terminal de las subunidades alfa o beta, alteran o borran los motif xPPxY y así se interrumpe la interacción con la proteína Nedd4 y esto conduce en el número de canales de Na en la membrana apical, aumentando la reabsorción de Na, con expansión subsecuente del volumen plasmático, hipertensión e inhibición del eje renina-aldosterona con pérdida de potasio secundaria.

Diagnóstico

La presencia de hipertensión en individuos de generaciones sucesivas es muy sugestiva de Síndrome de Liddle. La falta de respuesta hipotensora a la administración de espironolactona o dexametasona también sugiere el diagnóstico.

Tratamiento y pronóstico

La terapia consiste en administrar de forma conjunta suplemento de potasio (KCl) y triamtereno (10 mg/k/d). La mejoría se manifiesta con la normalización de los balances de Na y K, resolución de la hipertensión y restitución del crecimiento normal. Sin embargo, el reatrapaje

www.medilibros.com

en el crecimiento raramente ocurre y los pacientes pueden permanecer con retardo significativo en su desarrollo pondo-estatural si el síndrome se manifiesta temprano en la infancia. (9)

ALCALOSIS METABÓLICA SIN HIPERTENSIÓN

Síndrome de Bartter

Término que agrupa una serie de desórdenes heredados del transporte tubular renal caracterizados por un cuadro bioquímico de hipokalemia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hiprreninemia, presión arterial normal y aumento en la excreción urinaria de sodio, cloro y potasio. Todas estas alteraciones denominadas como "Síndromes similares a Bartter" (Bartter's-like syndromes) se dividen en tres categorías desde el punto de vista genético y clínico:

a. Síndrome de Bartter neonatal
b. Síndrome de Bartter clásico
c. Síndrome de Gitelman (9).

Síndrome de Bartter neonatal

Genética

Se ha establecido un patrón de herencia autonómica recesiva. Respecto al tipo neonatal, avances recientes han permitido establecer que existe heterogenicidad genética, en el tipo 1, el cambio estructural ocurre por mutaciones nonsense y missense en el locus del gen SLC12A1, este gen localizado en 15q15-q21 codifica para el cotransportador de Na-K-2Cl. Sensible a bumetamida (NKCC2) localizado en el brazo grueso ascendente del asa de Henle. Los pacientes con la forma neonatal tipo 2 presentan mutaciones nonsense y missense en el gen que codifica para los canales de potasio ROMK cuya función es reciclar hacia la luz tubular el bicarbonato reabsorbido. Se han encontrado también mutaciones en gen que codifica la proteína barttina, la cual se expresa preferencialmente en el brazo ascendente del asa de Henle y en el oído medio y hace parte de los canales de cloro, parece por esto desempeñar un papel importante en la reabsorción renal de NaCl y reciclaje de potasio, las manifestaciones clínicas incluyen sordera neurosenesorial e insuficiencia renal crónica (17).

Manifestaciones clínicas y bioquímicas

Se pueden observar manifestaciones desde el período antenatal e inmediatamente después del nacimiento: Polihidramnios que aparece entre las semanas 24 y 30 de gestación y es causado por poliuria intrauterina, parto prematuro, poliuria masiva, episodios de deshidratación que pueden amenazar la vida, hipercalciuria y aparición temprana de nefrocalcinosis. El gasto urinario puede llegar hasta 12 a 50 ml/Kg/hr. Y continuar aumentando hasta 4 a 6 semanas después del nacimiento. Estos pacientes presentan un fenotipo característico: delgados, músculos poco desarrollados, cara con forma triangular con frente amplia, ojos grandes, orejas prominentes, también se ha reportado estrabismo y sordera neurosensorial. También experimentan falla en el desarrollo y retardo en el crecimiento que mejoran una vez se establece la terapia. Las manifestaciones sistémicas son osteopenia, fiebre, diarrea secretora, convulsiones y aumento de la susceptibilidad a infecciones.

El diagnóstico antenatal puede hacerse midiendo el contenido de cloro en el líquido amniótico, el cual se encuentra elevado, mientras que las concentraciones de Na, K, Ca, y la prostaglandina E (PgE) son normales. El diagnóstico antenatal definitivo se establece al realizar el análisis mutacional del DNA extraído por amniocentesis.

Los pacientes con la forma 2 presentan pérdida leve de NaCl, lo cual simula un pseudohipoaldosteronismo primario tipo 1 (hiponatremia, hiperkalemia y acidosis metabólica). La pérdida renal de potasio que conduce a hipokalemia y la alcalosis metabólica pueden no estar presentes sino hasta la semana 3-6 del período postnatal.

La excreción urinaria de calcio siempre permanece elevada a pesar de la terapia. La presencia de hipercalciuria marcada y nefrocalcinosis en un lactante o niño con manifestaciones de S. de Bartter es consistente con la forma neonatal así esté fuera del rango de edad. El aumento en la excreción urinaria de PGE ha sido considerado como una manifestación característica de este síndrome, sin embargo, ésta es secundaria a un defecto básico a nivel renal en la reabsorción de NaCl, por lo cual no siempre se da en todos los pacientes, especialmente

www.medilibros.com

durante el período neonatal. La función renal generalmente se preserva en forma adecuada, pero algunos niños pueden desarrollar enfermedad renal terminal.

Patología

El hallazgo cardinal en la biopsia renal es hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. En forma ocasional la ausencia de la proteína Tamm-Horsfall en el riñón probablemente representa un fenómeno secundario.

Fisiopatología

El aumento en la actividad tanto a nivel renal como sistémico de prostaglandina E es responsable de síntomas como fiebre, diarrea, vómito, osteopenia y convulsiones generalizadas y de la elevación de la excreción urinaria del principal metabolito de la PGE.

Los hallazgos en biología molecular demuestran anormalidades en el gen que codifica para el cootransportador Na-K-2Cl (tipo 1), el cual es responsable de la reabsorción de aproximadamente del 30% del sodio filtrado, lo que da origen a una pérdida de sodio renal, contracción del volumen vascular, hiporreninismo, hiperaldosteronismo, hiperkaluria, hipokalemia, alcalosis metabólica e hiperprostaglandinismo. Como es de esperarse, estos pacientes presentan una menor respuesta natriurética y hormonal a la furosemida comparado con los controles.

En los pacientes con el tipo 2 de la forma neonatal, presentan alteración de la función de los ROMK y anormalidades en prostaglandinas como fenómeno secundario. La secreción elevada de prostaglandina E produce, a su vez, estímulo del eje renina-aldosterona y inhibición de la actividad tanto de los canales ROMK como del transportador NaCl en la porción gruesa ascendente del asa de Henle. Se ha visto que con la administración de los inhibidores de prostaglandinas se presenta mejoría clínica y bioquímica importante, sin corrección completa del defecto tubular, por lo que se propone que la inhibición selectiva de la ciclooxigenasa-2 derivada de la PGE representaría una alternativa terapéutica.

La hipercalciuria se explica por la alteración del cotransportador Na-K-2Cl responsable de la reabsorción del 25% del calcio filtrado a nivel de la porción gruesa del asa de Henle, además ocurre una síntesis excesiva de 1,25 dihidroxi-vitamina D lo cual lleva a reabsorción ósea aumentada y pérdida renal.

La reabsorción del 60% del Mg Filtrado ocurre también en el asa de Henle y es dependiente de la generación de un voltaje luminar positivo y de un cotransportador, no se presenta hipermagnesuria por la reabsorción compensatoria a nivel del túbulo contorneado distal.

La patofisiología del síndrome de Bartter neonatal y los canales y transportadores implicados en la reabsorción de NACL en el nefón distal (9). (Ver figura 4).

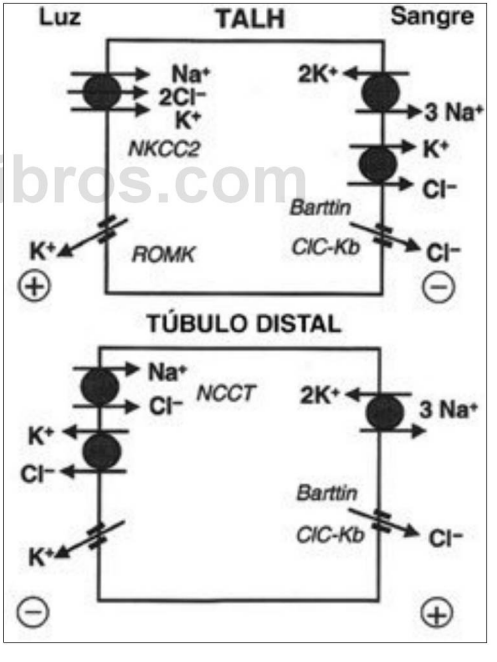


Figura 4. Fisiopatología del Síndrome de Bartter.

Diagnóstico diferencial

Debe hacerse diagnóstico diferencial con las siguientes entidades: pseudohipoaldosteronismo primario tipo 1, el Síndrome Familiar de Hi-

pomagnesemia e Hipercalciuria con nefrocalcinosis, sin embargo, en éste, a diferencia del S. de Bartter neonatal la hipomagnesemia puede estar ausente.

Tratamiento y pronóstico

En el período neonatal inmediato se debe corregir la deshidratación y el imbalance electrolítico. La administración de indometacina en el período neonatal temprano puede no sólo ser innecesaria sino peligrosa al incrementar el riesgo de enterocolitis necrotizante. A las 4-6 semanas de vida los pacientes pueden beneficiarse de la administración de indometacina, especialmente en pacientes con la forma 2 de la enfermedad, debido a que neutralizan el efecto amplificado de las prostaglandinas, a dosis de 1 mg/k/d mantiene los niveles plasmáticos de potasio dentro de un rango normal, reduce el grado de hipercalciuria. En general el tratamiento permite la estabilización clínica y alcanzar el reatrapaje en la curva de crecimiento.

SÍNDROME BARTTER CLÁSICO

Genética

Enfermedad autonómica recesiva causada por una gran variedad de mutaciones: sin sentido (nonsense), con cambio de sentido (missense) y mecanismos de "splicing" (proceso mediante el cual los intrones son removidos de los genes en la mayoría de las células eucariotas, para generar RNAm maduro, que pueda ser traducido en una proteína funcional, (18) que codifica para el canal de cloro a nivel renal CIC-Kb.

Manifestaciones clínicas

Con frecuencia estos pacientes refieren antecedente de hidramnios materno y parto prematuro. Los síntomas empiezan durante los dos primeros años de vida e incluyen poliuria, polidipsia, vómito y constipación, avidez por la sal, tendencia a la deshidratación y retardo en el crecimiento, con asociación a déficit de hormona del crecimiento en algunos pacientes. El fenotipo de estos pacientes corresponde al ya descrito. Otros signos posibles son retardo del desarrollo, disfunción cerebral mínima con anormalidades electroencefalográficas mínimas, nefrocalcinosis y poliuria relacionada a urétero-hidronefrosis. Los pacientes casi siempre son normotensos.

Manifestaciones bioquímicas

El hallazgo más relevante de los exámenes de laboratorio lo constituye la hipokalemia con concentraciones séricas de K de 1,5 a 2,5 mEq./l; casi siempre se acompaña de hipocloremia y alcalosis metabólica. Hiperuricemia por contracción del volumen extracelular puede ser vista en el 50% de los pacientes.

En orina se encuentran aumentadas las fracciones excretadas de K, Na y Cl. Cuando la concentración urinaria de Cl está por encima de 10 mEq/L en un paciente con alcalosis metabólica hipoclorémica se descartan causas extrarrenales de depleción de Cl (dieta deficiente, vómito o fibrosis quística) en las cuales la excreción de Cl. es poca. También aparece pérdida urinaria de Na la cual puede ser evidente especialmente durante la restricción dietaria de Na. La excreción de Ca puede ser normal o alta.

Los defectos en la capacidad para concentrar y diluir la orina están siempre presentes y son el resultado de tanto de hipokalemia como de la alteración en la reabsorción de NaCl en el brazo ascendente del asa de Henle. Otro hallazgo relevante es la incapacidad de disminuir en forma apropiada el pH urinario después de una carga de cloruro de amonio.

La hipererreninemia está constantemente presente y está acompañada, en la mayoría de los casos, de concentraciones plasmáticas elevadas de aldosterona; paradójicamente la presión arterial es normal a pesar de los niveles plasmáticos elevados de renina, angiotensina II, norepinefrina y endotelina. Probablemente, la hiporreactividad vascular propia del síndrome constituye un fenómeno complejo dependiente no sólo de la síntesis aumentada de prostaglandinas, reflejada por la alta excreción de éstas a través de la orina y de sus metabolitos sino también de la síntesis mediada por óxido nítrico.

Patología

El hallazgo cardinal de la biopsia es la presencia de hiperplasia del aparato yuxtaglomerular

www.medilibros.com

aunque esto puede estar ausente en algunos casos.

Fisiopatología

La mayoría de los casos de Síndrome de Bartter clásico resultan de mutaciones del canal de cloro CIC-Kb o defectos genéticos tipo 3. Otros pacientes con cuadro clínico aparente de Síndrome de Bartter clásico, pueden tener la forma neonatal con manifestaciones tardías secundaria a defectos en los genes $NKCC_2$ o ROMK.

Los canales de cloro (CIC) pertenecen a la familia originalmente definida de canales de cloro accionados por voltaje. El canal de cloro CIC-Kb está situado en la membrana basolateral de los segmentos distales de la nefrona y es responsable de la salida de cloro del interior de la célula al torrente sanguíneo. Éste necesita subunidad B barttina para su expresión funcional, por lo cual no es sorprendente que defectos estructurales de los genes que codifican para el gen mismo y para barttina se manifiesten con alteraciones en la reabsorción de NaCl en la nefrona distal (figura 5).

www.medilibros.com

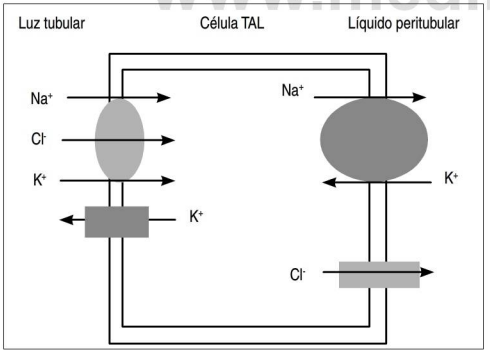


Figura 5. Reabsorción de NaCL en el brazo grueso ascendente del asa de Henle (7).

Se ha postulado que el defecto de transporte iónico a nivel de la membrana no se limita a las células tubulares sino que representa un defecto de transporte de membrana generalizado; las razones propuestas son un aumento en la permeabilidad del sodio o una disminución en el flujo pasivo de éste. Sin embargo, con base en datos recientes, es más probable que las anormalidades en el transporte sean consecuencia de un estado hipokalémico.

Variantes clínicas

- Asociada con disfunción tubular proximal
- Asociada con defectos en el túbulo distal más que defectos en el asa de Henle.

Diagnóstico diferencial

La alcalosis hipokalémica familiar con tubulopatía proximal (Síndrome de Gullner) se ha observado en pacientes con manifestaciones muy similares al Síndrome de Bartter pero con reabsorción de cloro a nivel distal normal y lesiones histológicas focales características consistentes en coloración oscura de las células tubulares. Hipouricemia fue la única anormalidad bioquímica atribuible a daño de la función tubular proximal.

También debe distinguirse el Síndrome de Bartter de estados de depleción de cloro por causas extrarrenales como vómito cíclico, abuso de laxantes y fibrosis quística, el diagnóstico se establece midiendo la excreción urinaria de cloro. Estados de exceso de mineralocorticoides son fácilmente excluibles ya que todos se asocian con HTA.

Tratamiento y pronóstico

El manejo está encaminado principalmente a corregir la hipokalemia. La suplementación con potasio en la forma de KCl (1-3 mEq/K/d o más) siempre es necesaria. Debe también limitarse la pérdida de potasio por orina, adicionando espironolactona (10-15 mg/k/d) o triamtereno (10 mg/k/d).

La terapia hoy, para Síndrome de Bartter, se acompaña de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas: Indometacina (2-5 mg/k/d), ácido acetilsalicílico (100 mg/k/d), ibuprofeno (30 mg/k/d) o ketoprofeno (20 mg/k/d). Indometacina es la droga más frecuentemente usada y la mejor tolerada. Los efectos tempranos de los inhibidores de las prostaglandinas son espectaculares con mejoría del estado general y actividad, disminución de la poliuria y polidipsia y restitución del patrón de crecimiento normal.

La actividad plasmática de la renina disminuye junto con la concentración de aldosterona y la respuesta vascular a la angiotensina II o noradrenalina también se normaliza. El defecto en la reabsorción de cloro a nivel tubular distal permanece sin modificarse. La eficacia de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha sido claramente establecida. Cuando los pacientes alcanzan la edad adulta, la mejoría clínica es mantenida, puede haber recurrencia de hipokalemia e hiperreninemia y existe la tendencia a desarrollar hipomagnesemia e hipocalciuria, semejando un Síndrome de Gitelman. Si los síntomas reaparecen la dosis de indometacina debe reajustarse y combinarse con espironolactona.

Los procedimientos anestésicos deben ser cuidadosamente manejados en estos pacientes, especial cuidado para mantener la estabilidad cardiovascular, con controles de potasio sérico y prevenir daño renal (19).

SÍNDROME DE GITELMAN

Descrito por primera vez por Gitelman, Gram, and Welt en 1966, es llamado el síndrome de hipokalemia e hipomagnesemia familiar. Los pacientes adultos con Síndrome de Gitelman son mucho más comunes que aquellos con Síndrome de Bartter, durante la infancia la incidencia es probablemente similar (20).

Genética

Es heredado en forma autonómica recesiva. Se han documentado mutaciones en el locus del gen SLC12A3 que codifica para el cotransportador renal NaCl sensible a la tiazida, localizado principalmente en el túbulo contorneado distal.

Manifestaciones clínicas y bioquímicas

Con frecuencia los pacientes con Síndrome de Gitelman se presentan como asintomáticos con excepción de episodios transitorios de debilidad y tetania que usualmente se acompañan de dolor abdominal, vómito y fiebre. El diagnóstico generalmente se hace en la edad adulta. Casi la mitad de los pacientes aquejan avidez por la sal, síntomas músculo-esqueléticos (calambres, debilidad muscular) y síntomas constitucionales (fatiga, mareos y polidipsia). Los niños afectados usualmente no presentan retardo del crecimiento, sin embargo, algunos sí lo padecen, asociado a deficiencia de hormona de crecimiento, existe además entre los niños con esta enfermedad una tendencia mayor a presentar convulsiones febriles.

Los principales hallazgos de laboratorio lo constituyen: hipomagnesemia, hipokalemia y alcalosis metabólica moderada. Puede haber una leve elevación del ácido úrico, en general, la función renal es normal. La presencia de hiperreninismo e hiperaldosteronismo puede confundir el diagnóstico con Síndrome de Bartter, sin embargo, la excreción urinaria de Prostaglandina E2 es normal. En la biopsia renal se observa hipertrofia del aparato yuxtaglomerular.

Dentro del estudio de la orina aparecen: Hipermagnesuria, hiperkaluria y disminución de la excreción urinaria de Ca (raramente excede 0,5 mg/k/d). Los niveles plasmáticos de PTH y la excreción urinaria de AMP son usualmente normales. El estudio de la función tubular distal muestra mínimas alteraciones en los mecanismos de concentración y acidificación. La respuesta calciúrica a la furosemida está borrada y esto permite diferenciar los pacientes con Síndrome de Bartter de los afectados por Síndrome de Gitelman.

Fisiopatología

El Síndrome de Gitelman resulta de una disminución del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal causado por un defecto en el cotransportador de NaCl sensible a la tiazida (NCCT), lo cual lleva a una pérdida de NaCl, hipovolemia leve, alcalosis metabólica y estímulo del eje renina-angiotensina. La hipocalciuria puede resultar de un aumento en la reabsorción tubular del Ca filtrado por el intercambiador NaCa ubicado en la membrana basolateral. La hipermagnesuria también resulta en la disminución de la reabsorción tubular del magnesio filtrado por inhibición del intercambiador NaMg ubicado en la zona apical. La alcalosis metabólica juega un papel importante en la patogénesis de la hipermagnesuria ha-

www.edicionesmedicas.com

ciendo las células del túbulo distal resistentes para captar Mg.

Diagnóstico diferencial

El Síndrome de Gitelman debe ser diferenciado de una rara entidad descrita en un hombre adulto el cual se presentó con un síndrome clínico con un posible origen tubular proximal, asociado a daño glomerular moderado, hipokalemia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia, glicosuria, hipocalciuria e hipomagnesuria relativa.

Tratamiento y pronóstico

Los pacientes con Síndrome de Gitelman deben ser tratados con sales de Mg solamente, sin necesitar en la mayoría de los casos sales de K o inhibidores de prostaglandinas. Dentro de las sales usadas para el manejo de este síndrome se recomienda el cloruro de Magnesio (MgCl2) que además sirve para compensar las pérdidas urinarias de Cl. La administración de esta sal no solamente corrige en parte la hipomagnesemia y previene la aparición de episodios de tetania sino que además normaliza el K sérico, el equilibrio ácido-básico, el eje renina-aldosterona y la excreción urinaria de Ca. En algunos casos se necesita además suplementar con sales de K o un medicamento antialdosterona (espironolactona o amiloride) para corregir la hipokalemia. Altas dosis de indometacina están indicadas en casos excepcionales de retardo del crecimiento y baja tolerancia a la suplementación con Mg.

El pronóstico a largo plazo en términos de preservar la función renal y mantener el crecimiento, es excelente, sin embargo, debe mantenerse de por vida la suplementación con Mg para reducir el riesgo de aparición de episodios de tetania (9).

OTRAS CAUSAS NO CLASIFICADAS DE ALCALOSIS METABÓLICA

Hipercalcemia (de etiología no hiperparatoroidea)

En casos en los cuales la causa de la hipercalcemia es otra diferente al hiperparatiroidismo, por ejemplo, tumores o sarcoidosis. Esto puede ser causado por una supresión de la PTH con posterior aumento del umbral para HCO_3^-.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sistema nervioso

La alcalemia aumenta la unión de calcio a proteínas (en especial a la albúmina) y por lo tanto disminuye el componente libre ionizado del calcio total plasmático, el calcio total no se modifica.

La alcalemia produce mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, cuando el pH es mayor a 7,5 hay hipoxia asociada y vasoconstricción del arteria cerebral lo cual ocasiona trastornos del sistema nervioso central, que incluyen letargia y confusión en casos leves y embotamiento con predisposición a convulsiones, según empeora la situación. Puede haber parestesias, calambres musculares e incluso tetania. La parálisis de los músculos respiratorios es una de las consecuencias más serias de la alcalosis metabólica. La deficiencia de potasio relacionada con la alcalosis puede exacerbar la debilidad muscular.

www.freelibros.com

Función neuromuscular

Aumento de la excitabilidad neuromuscular debida a mayor liberación de acetilcolina en los nervios periféricos e hipocalcemia, ocasionalmente se puede presentar convulsiones.

Sistema cardiovascular

En un paciente con enfermedad cardiaca preexistente, la alcalemia disminuye el gasto cardíaco. Existe predisposición a arritmias ventriculares y supraventriculares refractarias a tratamiento; se han descrito cuando se asocian a hipokalemia y pH superior a 7,6, la sensibilidad a la digoxina aumenta y ocasionalmente puede haber necrosis miocárdica. No hay cambios electrocardiográficos sistemáticos de la alcalemia excepto aquellos atribuibles a hipocalcemia ionizada y a hipokalemia. El cambio en la presión sanguínea depende del origen de la alcalosis y del cambio direccional en el espacio extracelular.

Sistema respiratorio

La disminución del estímulo de la ventilación inducida por alcalosis metabólica y cambios en la unión de la oxihemoglobina, resulta en un aumento en PCO_2 y disminución de la PO_2 predecibles. Si el paciente tiene enfermedad pulmonar preexistente puede terminar en insuficiencia respiratoria.

Sistema renal

Reducción del potencial de reabsorción del bicarbonato. La depleción secundaria de potasio ocasiona disminución en el índice de filtración glomerular, lo que deprime la capacidad de concentración y con frecuencia ocasiona aumento de la producción de amoníaco. También existe una tendencia a disminuir la excreción de calcio y aumentar la excreción de citrato (6).

Efectos metabólicos

Hipofosfatemia, hipopotasemia por pérdida y desplazamiento intracelular, disminución de calcio iónico por mayor unión a proteínas, principalmente cuando el pH es mayor a 7,6.

Compensación respiratoria

La PCO_2 aumenta 0,7 mmHg por cada 1 mEq/L que aumente el bicarbonato en las primeras 6-8 horas, luego de las primeras 24-48 horas el riñón responde reteniendo ácidos.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los gases arteriales revelan el patrón diagnóstico: aumento del pH, bicarbonato elevado e incremento en la $PaCO_2$ (,25 y 1 por aumento en el nivel plasmático de HCO_3-). Los electrolitos séricos demuestran aumento del TCO_2 y disminución de las concentraciones de cloro y potasio. La hipokalemia resulta del paso de potasio al interior de la célula y el aumento de las pérdidas renales de éste. El anión GAP sérico puede aumentar hasta 9-12 mEq/L en casos de alcalosis metabólica severa, esto se debe a pequeños incrementos en las concentraciones de lactato, pero principalmente al aumento de la electronegatividad de la albúmina con un pH elevado (7).

La química urinaria representa un paso importante en la clasificación de la alcalosis metabólica. Específicamente los electrolitos en orina son usados para determinar cuando la disminución en el volumen sanguíneo arterial efectivo actúa como un factor de mantenimiento de la alcalosis metabólica. Aunque la concentración de sodio urinario es inconsistente en esta condición (especialmente si hay bicarbonaturia en el momento de recolección de la muestra de orina), la concentración de cloro urinario sí permite clasificar a los pacientes con alcalosis metabólica en las categorías de respondedores a cloruro y no respondedores a éste.

Diagnóstico

En la alcalosis metabólica el pH siempre estará por encima de 7,4, pero si los mecanismos compensatorios funcionan (aumento de la PCO_2) y su capacidad no ha sido sobrepasada, podrá aún el pH encontrarse dentro de un rango normal. Veremos un bicarbonato aumentado (>25) y un exceso de bases positivo (> 2). Como mecanismo compensatorio la PCO_2 estará aumentada (0,6 mm por cada mEq de HCO_3 aumentado o 0,6 mm Hg por cada mmol del aumento de l exceso de bases estándar (SBE) (1) (figura 6).

Como hemos visto, la alcalosis metabólica se puede acompañar de otros problemas clínicos como son hipovolemia o hipokalemia, lo cual hace difícil distinguir sus efectos entre sí (1).

Los efectos atribuidos a la alcalosis son:

- SNC: Disminución del flujo sanguíneo cerebral, confusión, irritabilidad, convulsiones.
- Cardíaco: Disminución de la contractilidad miocárdica, susceptibilidad a las arritmias.
- Otros: Irritabilidad neuromuscular, hipoxemia a nivel tisular por no liberación de oxígeno (desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha).

Alcalosis metabólica severa

- pH> 7,6 Hco3 >45
- Disminución contractilidad miocárdica
- Disminución flujo sanguíneo cerebral
- Tetania
- Letargia, estupor
- Convulsiones
- Arritmias refractarias
- Hipoxemia.

www.medicapanama.com

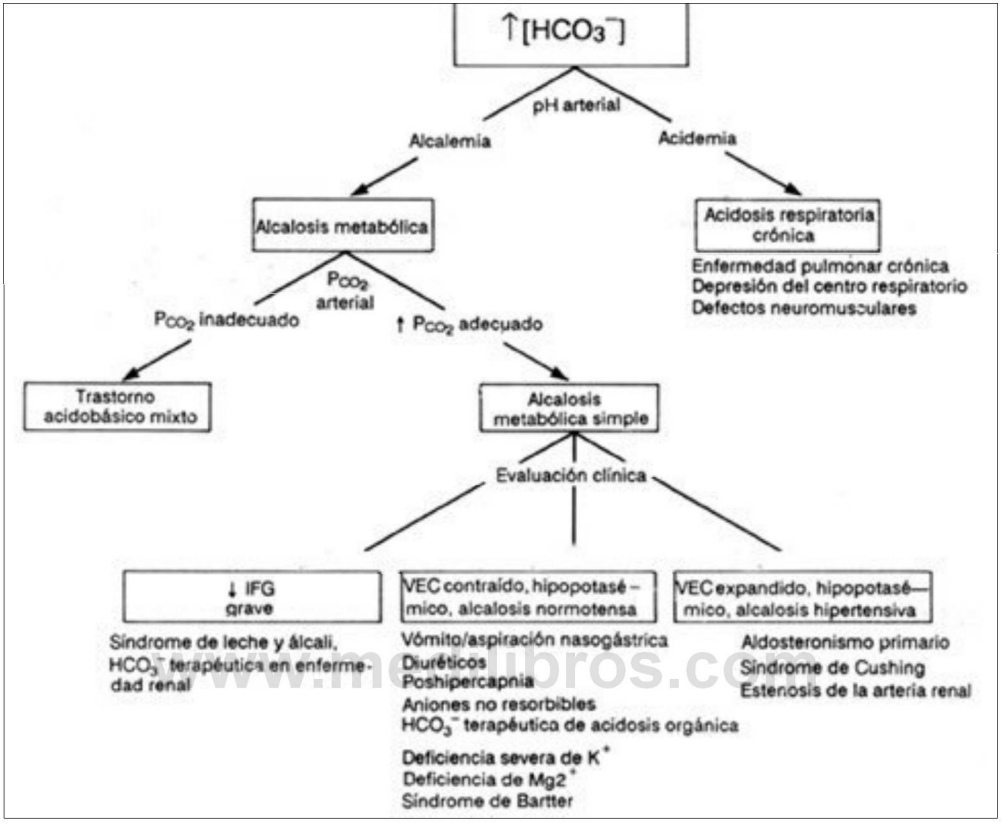


Figura 6. Diagnóstico de la alcalosis metabólica (6).

Afortunadamente, en la práctica, la gran mayoría de veces que nos encontramos con una alcalosis metabólica la causa será un proceso con contracción de volumen por pérdidas gastrointestinales (vómito o succión nasogástrica) o renales (diuréticos), lo cual casi siempre podemos detectar con una adecuada historia clínica (tabla 2).

Ocasionalmente, el diagnóstico de la alcalosis metabólica no es fácil, como cuando se presentan causas poco usuales (exceso de acción mineralocorticoides, enfermedades congénitas), y una prueba que nos puede aportar ayuda es la medición del cloro a nivel urinario:

- Si el cloro urinario es < 10 mmol/Lestariamos frente a causas respondedoras a la administración de cloro o con depleción de volumen como: vómito, succión nasogástrica, uso previo de diuréticos.
- Si el cloro urinario es > 20 mmol/L son causas resistentes a la administración de cloro, como el exceso de corticoides, el uso actual de diuréticos, o el síndrome de Bartter (1).

La etiología es casi siempre obtenida de la historia clínica. La ingestión de bases en forma de acetatos (solución para hiperalimentación) o citratos (transfusiones sanguíneas) debe cuantificarse. Se debe buscar cuidadosamente enfermedad gastrointestinal (por causas de vómito o depleción de potasio o magnesio). Considerar la posibilidad de uso de diuréticos o exceso de mineralocorticoides.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de alcalosis metabólica (7).

Alcalosis metabólica que responde al cloro	Vómito
	Drenaje gástrico
	Adenoma velloso
	Cloridorrea
	Diuréticos
	Pos-hipercapnia
	Fibrosis quística
Alcalosis metabólica que responde al cloro	Hiperaldosteronismo
	Síndrome de Cushing
	Síndrome de Bartter
	Licor
	¿Depleción de potasio profunda?
Alcalosis metabólicas no clasificadas	Administración de álcali
	Síndrome de leche-álcali
	Transfusión de productos sanguíneos
	Hipercalcemia
	Pos-inanición
	Grandes dosis de antibióticos de tipo Penicilina

La exploración física es crucial para determinar el estado del espacio extracelular y de la presión sanguínea, puesto que la alcalosis metabólica se divide con esta base etiológica. Los signos de exceso mineralocorticoide o glucocorticoide o enfermedad arterial renal pueden ser observables en un paciente alcalémico hipertensivo.

Antecedentes de fármacos

Aun cuando se conoce por lo común el uso de diuréticos, se sospecha automedicación en algunas personas sin otra causa de alcalosis metabólica hipokalémica y se confirma por análisis directo de la orina para localizar diuréticos y sus metabolitos. Se puede detectar la ingestión o masticación de sustancias que aumenten la actividad mineralocorticoide endógena, tal como el regaliz o la masticación de tabaco.

Concentraciones urinarias de cloruro y sodio

Para facilitar su compresión y manejo, la alcalosis metabólica se puede describir en términos de la respuesta a la reexpansión del líquido extracelular con soluciones que contengan cloro (Respondedores al cloruro de sodio y No respondedores a éste); entonces, según la concentración de cloro urinario puede clasificarse en:

Dependientes de volumen: Aquellas en que la conversión del estado alcalótico depende de manera primaria de la contracción del espacio extracelular y por lo tanto pueden corregirse con solución salina normal. Además se caracterizan porque en ausencia de enfermedad renal intrínseca o ingesta deficiente de diuréticos tienen hipovolemia y cloro urinario menor de 20 mEq/L. Generalmente son secundarias a vómito, sonda nasogástrica, adenoma velloso o uso de diuréticos (el nivel de cloro urinario puede ser normal o aumentado, si aun hay efecto diurético), el cloro disminuido, indica que el riñón está respondiendo a hipovolemia o a restricción de sal.

Una baja concentración de cloruro o de sodio en orina refleja una disminución del estado del espacio extracelular y, por tanto, una alcalosis sensible a la solución salina. Ver tabla 3 y figura 7 (10, 11).

No dependientes de volumen: Son causadas por condiciones que producen gran estímulo para la excreción renal de ácidos y síntesis de bicarbonato, se caracterizan por normovolemia o hipervolemia y cloro urinario mayor a 20 mEq/L, por lo que en general son secundarias a sobrecarga de álcalis, hiperaldosteronismo o exceso de minerolocorticoides; si el diagnóstico no es evidente deben descartarse fuentes ocultas de álcalis como transfusiones de sangre (17 mEq/L de bicarbonato por unidad) o glóbulos rojos (5 mEq/L de bicarbonato por unidad). Es un trastorno resistente a la solución salina.

Tabla 3. Causas de alcalosis metabólica que responde al cloro.

Pérdida de ácido del estómago
Vómito
Succión nasogástrica
Administracion de diuréticos
Clorhidrorrea
Abuso de laxantes
Otros
Fibrosis quística

www.medilibros.com

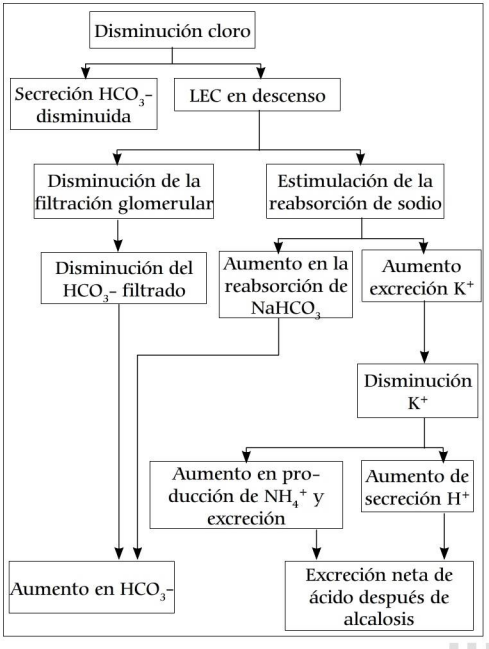


Figura 7. Alcalosis metabólica que responde al cloruro.

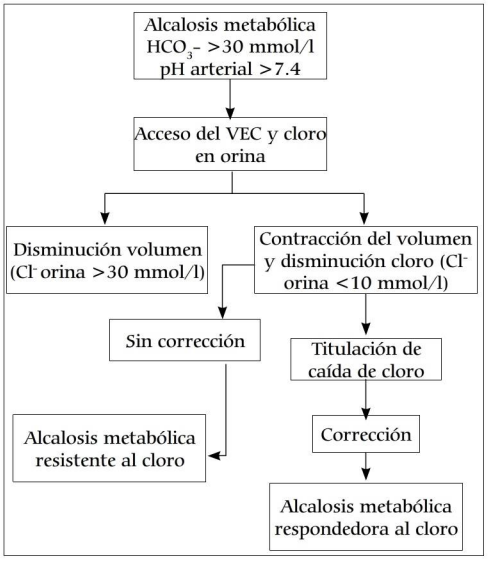


Figura 8. Evaluación de la alcalosis metabólica según el estado de volemia y respuesta a la administración de cloruro (10).

Cuadro 3. Diagnóstico y respuesta del tratamiento con solución salina de la alcalosis metabólica (6).

	Salino-sensible	**Salino-resistente**
Volumen de líquido extracelular	↓	↑
Presión sanguínea	↓ (cambio ortostático)	↑
Cl- urinario	↓ (< 20 mEq/L)	↑ (> 20 mEq/L)
Ejemplos	Vómito, aspiración nasogástrica Diuréticos 1 Poshipercapnia Aniones no resorbibles	Hiperreninismo primario Terapéutica de acidosis orgánica Hiperaldosteronismo primario Álcali + ↓ IFG

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de síndromes Like Bartter (9, 13).

Exceso de mineralocorticoides	Hiperaldosteronismo primario
	Síndrome de Cushing
	Tumor secretante de ACTH
	Tumor secretante de renina
	Síndromes adrenogenitales
	Tratamiento con fludocortisona
Exceso aparente de mineralocorticoides	Licor
	Síndrome de Liddle
	Deficiencia de 11B-hidroxiesteroide deshidrogenasa
	Altas dosis de glucocorticoides
Alteración en la reabsorción de cloro ligado a sodio	Síndrome de Bartter
	Síndrome de Gitelman
	Déficit severo de potasio

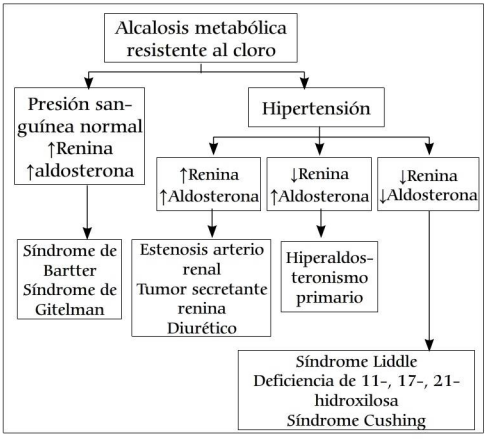


Figura 9. Diagnóstico diferencial de alcalosis metabólica cloruro resistente (10, 12).

www.medilibros.com

Tabla 5. Diagnóstico diferencial de síndromes Like Bartter.

Factores	Síndrome neonatal Bartter	Síndrome clásico Bartter	Síndrome de Gitelman
Edad	Neonatal	Infancia o niñez	Niñez o adultez
Polihidramnios/prematurez	Presente	Regularmente presente	Ausente
Polidipsia/poliuria	Presente	Presente	Ausente
Ingesta de sal	Presente	Presente	Ausente
Retardo crecimiento	Presente	Presente	Ausente u ocasional
Deshidratación	Presente	Regularmente presente	Ausente
Debilidad muscular/tetenia	Ausente	Ocasionalmente presente	Ausente
Nefrocalcinosis	Presente	Ausente	Ausente
Defecto sensoneural	Ocasionalmente presente	Ausente	Ausente
Alcalosis metabólica	Presente (puede estar retardada)	Presente	Ausente
Hipokalemia	Presente (puede estar retardada)	Presente	Presente
Hipomagnesemia	Ausente o excepcional	¿Ocasionalmente presente?	Presente
Excreción urinaria de NaCl	Muy alta	Alta	Normal o alta
Excreción urinaria de Ca	Muy alta	Normal o alta	Baja
Habilidad concentrar orina	Dañada	Dañada	Normal
Hipereninemia/hiperaldosteronismo	Presente	Presente	Presente
Hiperprostaglandinismo	Presente (puede estar retardada)	Presente	Ausente
Hipertrofia de aparato yuxtaglomerular	Presente	Presente	Ocasionalmente presente

www.medilibros.com

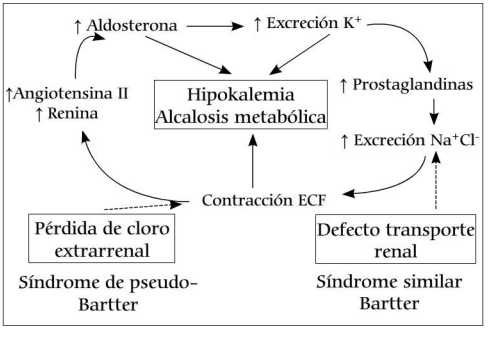


Figura 10. Diagnóstico diferencial de los eventos que llevan a hipocalemia y alcalosis metabólica (9).

Las pérdidas extrarrenales de cloro causan pseudosíndrome de Bartter y los defectos de transporte renal causan síndromes Like Bartter: Síndrome de Bartter neonatal, Síndrome de Bartter clásico y Síndrome de Gitelman (9).

TRASTORNOS DE ELECTROLITOS Y ÁCIDO-BÁSICOS CONCOMITANTES

La concentración sérica de potasio es invariablemente baja en la alcalosis metabólica y debe determinarse para establecer el grado terapéutico de reemplazo. La hiponatremia es un hallazgo común en aquellas alcalosis relacionadas con hipovolemia y estimulación barorreceptora consecuente a la liberación de ADH y a retención de agua. Se puede presentar hipomagnesemia como resultado de pérdidas renales o gastrointestinales y contribuir a la perpetuación de la alcalosis, ocasionando hiperreninemia.

El vómito está algunas veces superpuesto a la alteración ácido-básica existente, tal como cetoacidosis o sepsis. En dicho casos, es frecuente esperar que aparezcan trastornos ácido-básicos complejos, indicados por la presencia de una respuesta ventilatoria inadecuada o una brecha aniónica elevada anormal.

Tratamiento

- Corregir o tratar causa de base
- Expansión de volumen (Salino)
- Corregir K y Mg
- Oxígeno suplementario.

Si es severa:

- Acetazolamida
- Ácido clorhídrico venoso.

Si hay exceso de acción mineralocorticoide

- Espironolactona
- Amiloride o triamtereno (1).

Está orientado a eliminar la generación de bicarbonato y revertir aquellos factores que sostienen el estado alcalótico.

Un grado leve de alcalemia (pH arterial 7,40 a 7,50), por lo general se tolera bien y no requiere tratamiento excepto en pacientes con enfermedad pulmonar o cardíaca preexistente. Si el pH es mayor a 7,6 o existen síntomas cardíacos, pulmonares o neuromusculares de alcalemia, el trastorno se debe tratar rápidamente.

www.medilibros.com

ALCALOSIS METABÓLICA SENSIBLE A SOLUCIÓN SALINA

En las formas comunes de alcalosis metabólica, por vómito o succión nasogástrica, donde existe pérdida gástrica de hidrogeniones se utiliza solución salina normal para corregir la depleción del líquido extracelular más repleción de potasio e inducir una respuesta bicarbonatúrica activa y corregir rápidamente la alcalosis (6). El volumen, la vía y la cantidad de solución salina y de potasio dependen del grado de hipovolemia y de deficiencia de potasio. El cloro urinario será menor a 20 mEq/L hasta que el déficit de cloro sea corregido.

Cuando hay pérdida renal de hidrogeniones, uso de diuréticos, se recomienda igual esquema de administración de solución salina y además se debe disminuir o suspender la administración de diurético.

La alcalosis metabólica de la variedad salino sensible puede ocurrir en pacientes con enfermedad cardíaca grave o con síndrome de pérdida capilar pulmonar. La opción terapéutica adecuada en estos casos es la administración de acetazolamida para alterar la capacidad de reabsorción renal de bicarbonato. Otro método es la venoclisis de ácido hidroclórico, 0,1 mol/L, lentamente en una vena central (debido a la naturaleza esclerosante de esta solución) para titular de manera directa el bicarbonato en plasma. Se calcula el volumen de ácido administrado para que disminuya a la mitad la concentración de bicarbonato en plasma en dos o cuatro horas, suponiendo que el volumen de distribución de bicarbonato es de 0,5 x peso corporal. Otras alternativas incluyen la venoclisis de cloruro de amonio e hidrocloruro de arginina, pero esto es peligroso en un paciente con enfermedad hepática o renal. Por último, se puede utilizar diálisis en un paciente con función renal pobre, empleando un dializado con bajo contenido de amortiguador (20 mEq/L de bicarbonato o acetato).

ALCALOSIS METABÓLICA RESISTENTE A SOLUCIÓN SALINA

Generalmente se trata de pacientes edematosos e hipokalémicos, la administración de ahorradores de potasio y ocasionalmente inhibidores de la anhidrasa carbónica puede estar indicada.

El aporte de solución salina incrementa el edema y la terapia diurética en falla cardíaca, cirrosis o síndrome nefrótico, aumenta la entrega distal de sodio y estimula la reabsorción proximal de bicarbonato; por lo tanto el tratamiento se basa en la suspensión de diuréticos, acetazolamida, ácido clorhídrico o diálisis.

ELIMINACIÓN DE LA FUENTE DE HIPERALDOSTERONISMO

Puesto que el exceso de aldosterona es independiente del volumen extracelular, la solución salina no ayuda en la corrección y puede empeorar en realidad la presión sanguínea en este grupo de alcalosis metabólicas. La terapéutica en estos casos está orientada a la causa del mineralocorticoidismo, ya sea la extirpación de un tumor (riñón, hipófisis o suprarrenal), corre-

gir el riego arterial renal (estenosis de la arteria renal), o interrumpir la sustancia causante de hipermineralocorticoides (regaliz o masticación de tabaco), según esté indicado (6).

BLOQUEO DEL EJE RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Se puede disminuir el efecto del aumento de renina utilizando un inhibidor de la enzima convertidora y de la aldosterona por la espironolactona. Se requiere además la repleción de potasio para corregir la hipokalemia.

LECTURAS RECOMENDADAS

Bartholow C, Whittier FC, Rutecky GW, Hypokalemia and alkalosis: algorithms for combined clinical problem solving Comp Ther 2000; 26: 114-120.

Cogan GM. Alcalosis metabólica. En Cogan GM. Líquidos y electrolitos. Fisiología y Fisiopatología.1a ed. Editorial El Manual Moderno. México1993; 259-272.

Dubose TD Jr. Acid base disorders, en Brenner BM, Levine SA The Kidney, 7 ed. Saunders, Philadelphia 2003; 921-996.

Franco C.A. Alcalosis metabólica, en Borrero RJ. Franco CA. Cuartas RJ. Manual de Líquidos y electrolitos. 1ª ed. Corporación para investigaciones biológicas CIB, Medellín Colombia 2006; 149-155.

Gelehrter TH. Molecular Genetics: Gene Organization, Regulation and Manipulation en Principles of Medical Genetics. 2 Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, Maryland 1998; 61-89.

Gennari FJ. Metabolic alkalosis. En Jacobson HR, Striker GF, Klahr S (eds). The principles and practice of nephrology, 2a ed. Mosby. St Louis1995; 832-941.

Gladziwa U, Schwarz R, Gitter AH, et al. Chronic hypokalemia in adults: Gitelman syndrome is frequent but classical Bartter's syndrome is rare. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1607-1613.

Gottleib RP Metabolic Alkalosis in cystic fibrosis. J Pediatr 1971; 79; 930-938.

Harvey KF; Dinudom A, Komwatana P, et al. All three WW domains of murine Nedd4 are involved in the regulation of epithelial sodium channels by intracellular Na+. J Biol chem 1999; 274: 12525-12530.

Kannan S, Delph Y, Moseley HS. Anaesthetic management of a child with Bartter syndrome. Can J Anaesth 1995; 42: 808-812.

Kassirer JP, Schwartz WB. The response of normal man to selective depletion of hydrochloric Acid: Factors in digenesis of persistent gastric alkalosis. Am J Med 1966; 40: 10-18.

Kellum JA. Diagnosis and treatment of acid-base disorders. En Ayres SM ,Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds). Shoemaker´s Textbook of Critical Care.4a ed Saunders. Philadelphia 2000; 839-853.

Lasky ME, Kurtzman NA. Acid-Base disorders in Medicine. Dis Mon 1996; 42: 57-1125.

Narins RG. Emmett M. Simple and mixed acid-base Disorders: Practical approach medicine 1980; 59: 161-187.

Postlethwait JR. Approach to a child with metabolic acidosis or alkalosis. En Webbn Postlethwait R. Clinical Paediatric Nephrology. 3a ed. Oxford University Press. New York 2003; 61-71.

Proesmans W. Bartter syndrome ands its neonatal variant. Eur J Pediatric 1997; 156: 669-679.

Rodríguez Soriano J. Tubular Disorders on Electrolyte Regulation. Avner DE, Harmon EW, Niaudet P. Pediatric Nephrology. 5th Edition. Lippicott Williams Q, Wikims. Philadelphia 2004; 729-756.

Shapiro IJ. Kaehny DW. Phatogenesis and management of metabolic acidosis and alkalosis. En Schrier WR. Renal and electrolyte disorders. 6a ed. Lippincontt Williams Wilkins. Philadephia 2003; 154-170.

Vollmer M, Jeck N, Lemmink HH, et al. Antenatal Bartter syndrome with sensorineural deafness: refinement of the locus on chromosome 1p31. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 970-974.

Watson C, Arnold. Trastornos del equilibrio ácido-básico. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Tratamiento de Líquidos y Electrolitos. Interamericana Mc. Graw-Hill 1990; 37(2): 453-475.

www.modilibros.com

ACIDOSIS Y ALCALOSIS RESPIRATORIA

32

Iván Perdomo, MD

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del equilibrio ácido-base como consecuencia de la alteración primaria de los niveles de dióxido de carbono son denominados acidosis respiratoria si ésta es secundaria al incremento de CO_2 o alcalosis respiratoria si es debida a disminución del mismo (1).

El organismo tiene mecanismos de control del nivel de CO_2 muy complejos, que permiten el mantenimiento de los niveles de CO_2 en límites muy estrechos. El conocimiento de estos mecanismos es fundamental para el entendimiento de los trastornos ácido-base relacionados con la tensión de CO_2, como también para el entendimiento de las compensaciones respiratorias de los trastornos metabólicos (2).

CONTROL DE LA RESPIRACIÓN

La ventilación es constantemente monitorizada y ajustada para mantener el pH arterial y la PaO_2 cercanos a la normalidad.

Este sistema incluye unos sensores periféricos y centrales, un comando central y unos efectores que interactúan para responder a los cambios en la química sanguínea y rata metabólica, como también para adaptarse a los cambios fisiológicos que ocurren en condiciones especiales como el ejercicio, sueño y la altitud (2). (Figura 1).

SENSORES

Existen cuatro tipos de sensores:

1. **Quimiorreceptores arteriales periféricos.** Corresponden a los cuerpos carotídeos y aórticos que son sensibles a los niveles de presión parcial de O_2 (no a los contenidos arteriales de O_2) y a las concentraciones de hidrogeniones. Los cuerpos carotídeos son los principales responsables de la respuesta frente a la hipoxemia y en menor grado a la hipercapnia y acidemia.

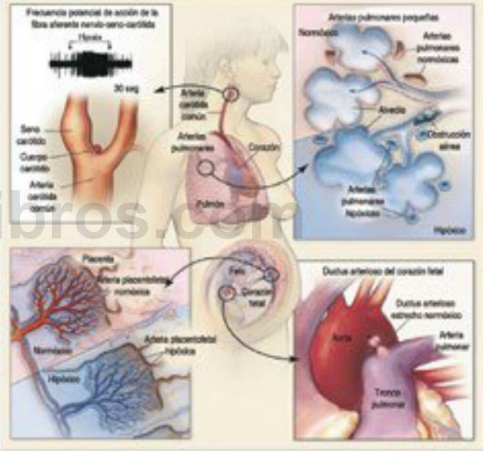


Figura 1. Mecanismos controladores de la respiración y de la hipoxia (26).

2. **Quimiorreceptores centrales.** Son sensibles a la concentración de CO_2 y de hidrogeniones; están ubicados principalmente en la región ventral de la médula. La estimulación de estos sensores aumenta la frecuencia e intensidad de la respiración. Ya que el CO_2 difunde fácilmente penetra rápido la barrera hematoencefálica y allí es convertido en ácido carbónico (H_2CO_3) que se disocia en hidrogenion y HCO_3; esto causa un cambio en la concentración de hidrogeniones paralela a la de CO_2, si aumenta la concentración de

hidrogeniones se incrementa la respiración, si disminuye, se inhibe. Comparada con la rápida respuesta a los cambios de CO_2, la difusión de hidrogeniones desde la sangre arterial es relativamente más lenta (minutos a horas); por esto, los cambios agudos de la concentración de CO_2 llevan a cambios casi inmediatos en la respiración mientras que los cambios del pH lo hacen de manera más lenta.

3. **Receptores pulmonares.** Son receptores ubicados en la vía aérea, su principal función es detectar cambios fisiopatológicos de las vías aéreas y participan en la percepción de la disnea, broncoconstricción y de las respiraciones rápidas y profundas que se presentan en el asma.
4. **Mecanorreceptores de la pared torácica y de los músculos respiratorios.** Responden a cambios de longitud, tensión y movimiento en los músculos respiratorios, juegan un papel importante en el incremento de la ventilación durante las fases iniciales del ejercicio.

CONTROLADORES CENTRALES DE LA RESPIRACIÓN

Se dividen en dos grupos: El grupo del tallo cerebral encargado del control involuntario y el grupo de la corteza cerebral que se encarga del control voluntario.

El grupo del tallo cerebral está conformado por tres centros, el centro neumotáxico, el apneústico y el medular. El centro neumotáxico modula la respuesta respiratoria a la hipercapnia, la hipoxia e inflación pulmonar. El centro apneústico se encarga de generar los impulsos que determinan la terminación de la inspiración. Los centros medulares de la región dorsal integran la información recibida de las vías viscerales aferentes de la vías aéreas superiores, quimiorreceptores periféricos y del parénquima pulmonar y es el sitio donde se origina el impulso del ritmo respiratorio normal mientras los centros medulares respiratorios de la región ventral contienen las neuronas que inervan los músculos diafragmático, intercostales y abdominales, que actúan cuando se requiere de esfuerzo respiratorio durante la espiración como puede ocurrir durante el ejercicio o en condiciones que aumenten la resistencia de las vías aéreas.

Los controles voluntarios de la corteza cerebral pueden influenciar o controlar los centros involuntarios para permitir cambios de la respiración durante algunas actividades relacionadas con la respiración como hablar, contener la respiración, toser o cantar.

SISTEMA EFECTOR

Está constituido por las vías nerviosas eferentes y los músculos que participan en la inspiración y la espiración.

Los músculos respiratorios son el diafragmático, los intercostales, abdominales y los músculos accesorios. El 75% del movimiento de aire durante la inspiración tranquila es causado por la actividad del diafragma.

La espiración es un fenómeno pasivo en reposo, pero durante el ejercicio o cuando hay obstrucción de las vías aéreas se convierte en un proceso activo en el que participan los músculos intercostales y abdominales.

www.medilibros.com

ACIDOSIS RESPIRATORIA

La acidosis respiratoria es el trastorno ácido-base resultado del incremento de la presión parcial de CO_2 (3).

La acidosis respiratoria aguda aparece en la falla respiratoria tipo II como resultado de la pérdida de función del parénquima pulmonar, vías aéreas, alteraciones del espacio pleural, pared torácica o lesiones neuromusculares o del sistema nervioso central (tabla 1) provocando un rápido incremento del CO_2 con poco aumento de los niveles plasmáticos de bicarbonato y un significativo descenso del pH (3, 4).

La acidosis respiratoria crónica se presenta como un aumento sostenido del nivel de CO_2 que permite una adecuada compensación renal con un incremento mayor de los niveles de bicarbonato; sus causas también son variadas (tabla 2).

Tabla 1. Causas de acidosis respiratoria aguda.

Alteración aguda del sistema nervioso central
• Intoxicaciones depresores sistema nervioso
• Trauma craneoencefálico
• Evento cerebro vascular
Enfermedad neuromuscular aguda
• Síndrome de Guillain Barré
• Lesión medula espinal
• Crisis miasténica
• Intoxicación organofosforados
Obstrucción de vías aéreas
• Crisis asmática
• Bronquiolitis
• Cuerpo extraño vía aérea
Enfermedad alveolar
• Neumonía multilobar
• Lesión pulmonar aguda
• Edema pulmonar
Enfermedades del espacio pleural y la pared torácica
• Neumotórax
• Hemotórax
• Tórax inestable

En condiciones normales, el nivel de CO_2 se mantiene alrededor de 40 mm de Hg a nivel del mar, niveles mayores a 43 mm de Hg se consideran acidosis respiratoria. En la altura, los niveles de CO_2 son normalmente menores como consecuencia de la hiperventilación crónica para compensar la hipoxia ambiental por la cual, dependiendo de la altura, valores como 36-40 mm de Hg pueden estar en límites de acidosis respiratoria (5).

Tabla 2. Causas de acidosis respiratoria crónica.

• Hipoventilación alveolar primaria
• Lesión medular alta
• Parálisis diafragmática
• Miastenia gravis
• Esclerosis lateral amiotrófica
• Distrofias musculares
• Cifoescoliosis
• Enfermedad pulmonar crónica intersticial
• Displasia broncopulmonar

FISIOPATOLOGÍA

En la acidosis respiratoria se pierde el equilibrio entre bicarbonato (HCO_3) y ácido carbónico (H_2CO_3) llevando a acidificación por incremento de la concentración de hidrogeniones. Si recordamos la ecuación de Henderson veremos cómo la relación CO_2/HCO_3 altera la concentración de hidrogeniones (1, 3).

$$[H^+] = K * PCO_2 / HCO_3^-$$

Cualquier incremento de la $PaCO_2$ sin un incremento del HCO_3^- conducirá a un aumento de la concentración de H^+ (disminución del pH).

Si se produce hipercapnia de manera aguda, un pequeño incremento del bicarbonato será observado como resultado de la titulación por parte de amortiguadores corporales diferentes de bicarbonato

$$\uparrow CO_2 \rightarrow CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow HCO_3^- + H^+$$

$$\mathbf{Buff^- + H_2CO_3 \rightarrow H\ Buff + HCO_3^-}$$

Se producirá un incremento del bicarbonato de 0,1 meq/lt por cada mm de Hg de incremento de PCO_2, esto obliga a un incremento de aproximadamente 0,75 neq/lt de $[H^+]$ por cada mm de Hg de aumento de PCO_2 lo cual produce un significativo descenso del pH.

Se ha visto que los niveles preexistentes de HCO_3 afectan la magnitud del cambio de HCO_3 observada tras una hipercapnia aguda, siendo más significativa si se encontraba en hipobicarbonatemia (acidosis metabólica o alcalosis respiratoria) que si se encontraba en hiperbicarbonatemia (alcalosis metabólica o acidosis respiratoria crónica).

Una consecuencia adicional de la hipercapnia es la disminución de la presión alveolar de O_2 que producirá hipoxemia si no se enriquece la mezcla de aire inspirado con O_2 y que traería como resultado acidosis láctica que empeoraría la acidosis.

Si el aumento de la CO_2 persiste se activan mecanismos renales para incrementar la excreción ácida mediada por el aumento de la secreción distal de hidrogeniones. Esta adaptación renal permite que los hidrogeniones aumenten sólo 0,3 neq/lt por cada mm de Hg de aumento del CO_2 haciendo que la relación CO_2/HCO_3 sea más cercana a lo normal y se produzca un cambio menos severo del pH. Concomitantemente se produce una depleción de cloro motivada por excreción renal y paso de cloro hacia

el interior de los eritrocitos. Esta adaptación es usualmente total en 3 a 5 días (6).

Es importante señalar que si se produce corrección de la hipercapnia y no se da adecuada suplencia de cloro persistirá la hiperbicarbonatemia que puede llegar a confundirse con alcalosis metabólica, este estado de alcalemia posthipercapnia se trata con suplencia de cloro y si es necesario con acetazolamida.

CAUSAS DE ACIDOSIS RESPIRATORIA

Los niveles de CO_2 son directamente proporcionales a la producción de CO_2 e inversamente proporcionales a su eliminación o sea al grado de ventilación alveolar (3, 7).

- **Incremento de la producción de CO_2.** El CO_2 es un producto del metabolismo, su producción puede aumentarse durante diversos procesos como el ejercicio, fiebre, sepsis, quemaduras, hipertiroidismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, disfunción orgánica múltiple. Este incremento de la producción de CO_2 es compensado normalmente por el aumento en la ventilación alveolar, sin embargo, si existe compromiso de la función pulmonar la posibilidad de lograr una efectiva eliminación de CO_2 puede estar comprometida y desarrollarse acidosis respiratoria. La sobrealimentación puede tener un efecto similar en los pacientes con pobre reserva pulmonar y puede dificultar la separación del apoyo ventilatorio en pacientes críticos.
- **Hipoventilación alveolar.** La disminución de la ventilación alveolar puede darse por una disminución de la ventilación minuto o por alteraciones de la ventilación perfusión. En el caso de la disminución de la ventilación alveolar se producirá acidosis respiratoria pero el gradiente alveolo arterial de O_2 será normal. Sus causas pueden ser el resultado del compromiso del control central de la respiración (tabla 3) o por disminución de la función de la bomba respiratoria (tabla 4).

Tabla 3. Causas de acidosis respiratoria por compromiso del control central.

• Depresores sistema nervioso
• Edema cerebral
• Neuroinfección
• Trauma craneoencefálico
• Lesiones tumorales del tallo cerebral
• Eventos cerebrovasculares
• Hipotiroidismo
• Anestesia general

- **Incremento del espacio muerto.** El incremento del espacio muerto se comporta de manera similar a la hipoventilación alveolar; entre sus causas se incluyen el embolismo pulmonar, la enfermedad vascular pulmonar, la compresión de los capilares alveolares ya sea por hiperinflación o por ventilación con presión positiva excesiva, como también por la destrucción de parénquima pulmonar como en la fibrosis pulmonar a la bronquiolitis obliterante.

Tabla 4. Causas de hipoventilación por compromiso de la bomba respiratoria.

www.edilibros.com

• Lesiones de médula espinal
• Esclerosis lateral amiotrófica
• Síndrome de Guillian Barré
• Miastenia gravis
• Lesiones del nervio frénico
• Miopatías
• Alteraciones de la pared torácica

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Graves manifestaciones pueden ocurrir durante la acidosis respiratoria severa aguda o durante las descompensaciones agudas de la hipercapnia crónica (3). Si a la hipercapnia aguda se le suma el efecto de la hipoxemia (que será esperable si no hay suplencia de O_2) sus consecuencias serán mas devastadoras.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

La acidosis respiratoria aguda producirá vasodilatación a nivel cerebral incrementando el flujo sanguíneo cerebral, el volumen sanguí-

neo y la presión intracraneana. Estos efectos parecen estar más mediados por el nivel de pH que por el de CO_2 ya que éstos pueden ser bloqueados si se corrige el nivel de pH.

Se observará ansiedad, irritabilidad, confusión, desorientación y somnolencia que podrán empeorar hasta el estupor y coma en la acidosis respiratoria aguda usualmente relacionada con niveles de PCO_2 tan altos como 70 a 100 mm de Hg. Las manifestaciones de la acidosis respiratoria crónica serán mas sutiles y pueden estar limitadas simplemente a cefalea matutina, somnolencia, irritabilidad y alteraciones de los ciclos de sueño vigilia.

Al examen físico se encuentra tremor, mioclonías, asterixis, miosis pupilar y borramiento de la papila óptica o hasta papiledema (3, 8, 9).

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

La acidosis respiratoria incrementa por un lado el tono simpático aumentando la liberación de catecolaminas y por el otro produce vasodilatación que resultará en un estado hiperdinámico con incremento del gasto cardíaco por disminución de la resistencia vascular periférica, aumento de la frecuencia cardíaca, pero con presión sanguínea normal o alta.

Se puede producir en la hipercapnia aguda una transitoria reducción de la contractilidad por interferencia del efecto del calcio en el miocardio.

La posibilidad de arritmias, principalmente taquiarritmias supraventriculares estará aumentada ya que se suman el efecto de la acidosis, hipoxia, cambios rápidos en los niveles de electrolitos y el aumento de la actividad simpática (3, 10, 14).

SISTEMA RESPIRATORIO

Si la causa de la acidosis respiratoria no es de origen neurológico se encuentra disnea importante, si hay hipoxemia asociada se producirá vasoconstricción pulmonar hipóxica e hipertensión pulmonar. La acidosis por sí misma genera un moderado aumento del tono vascular (11).

Aunque se genera hipertensión pulmonar el flujo sanguíneo pulmonar permanecerá normal dado el concomitante aumento del gasto cardíaco.

RENALES

Es muy probable encontrar signos de retención hidrosalina especialmente si hay algún grado de disfunción ventricular derecha; al parecer está relacionado con la liberación de hormona antidiurética, incremento de la liberación de cortisol y estimulación del sistema renina angiotensina (3, 5). Puede ocurrir hiperfosfatemia por liberación de fosfato desde depósitos titulares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de acidosis respiratoria requiere de la medición de gases sanguíneos idealmente arteriales. Las muestras obtenidas de un catéter central son de utilidad si se recuerda que el nivel de CO_2 en sangre venosa mezclada es de alrededor de 5 mm de Hg mayor que en las muestras arteriales salvo que exista un fallo circulatorio severo, situación en la cual esta diferencia estará muy aumentada (4).

www.edlibros.com

También podrá monitorizarse el nivel de CO_2 por medio de sensores trascutáneos de CO_2, aunque esta tecnología ha entrado en desuso y no está disponible, en la mayoría de las unidades de terapia intensiva ha mostrado que puede ser de utilidad (12).

La capnografía puede ser de utilidad, el encontrar una PCO_2 al final de la espiración elevada confirmará la hipercapnia, el encontrar una PCO_2 al final de la espiración normal o baja no descarta la presencia de hipercapnia ya que ésta puede ser secundaria a un incremento del espacio muerto (1, 13).

Al analizar los gases sanguíneos la presencia de acidemia e hipercapnia serán diagnósticas de acidosis respiratoria. El siguiente paso será establecer si el proceso es agudo o crónico o si se trata de un trastorno mixto.

En la hipercapnia aguda se esperará un incremento desde el nivel basal del HCO_3 del orden de 1 meq/lt y un descenso del pH de 0,08

por cada 10 mm de Hg de incremento de la PCO_2. Para el caso de la hipercapnia crónica los cambios esperados serán 3,5 meq/lt de aumento del HCO3 y 0,03 de descenso del pH por cada 10 mm de Hg de aumento del CO_2.

Los cambios del pH o del HCO_3 que se encuentren entre los valores proyectados para acidosis respiratoria aguda o crónica indicarán agudización de un proceso respiratorio crónico o la tendencia a compensación renal definitiva de un proceso agudo para lo cual deberá hacerse una evaluación juiciosa de la evolución, antecedentes e historia clínica del paciente (3).

Si los cálculos nos demuestran un bicarbonato y un pH mayor a los esperados se diagnosticará la presencia de alcalosis metabólica asociada.

Si hay acidosis metabólica asociada (acidosis mixta) el bicarbonato y el pH estarán por debajo de lo esperado.

Debe prestarse también especial atención al análisis de la diferencia alveolo arterial de O_2 que permitirá establecer el diagnóstico de hipoventilación alveolar si la diferencia alveolo arterial se encuentra dentro de la normalidad o del diagnóstico de enfermedad del parénquima pulmonar o de las vías aéreas si es que se encuentra aumentada (3, 7).

TRATAMIENTO

El tratamiento específico será dirigido a la causa precipitante cuando ésta sea tratable, antídotos en el caso de intoxicaciones por narcóticos o benzodiacepinas; el uso de broncodilatadores, esteroides en crisis de asma; el uso de antibióticos en los procesos infecciosos.

Es importante diagnosticar y tratar las anormalidades de electrolitos que puedan comprometer la función de los músculos respiratorios (hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnisemia, hipokalemia).

Debe evitarse la hipoxemia, pero la administración de oxígeno tiene que ser cuidadosa en los pacientes con acidosis respiratoria crónica en quienes el control respiratorio está alterado y puede depender en gran medida a las respuestas a hipoxia y paradójicamente la administración de oxígeno puede agravar la hipercapnia.

Cuando la acidosis es severa el apoyo ventilatorio está indicado, el nivel de soporte deberá fijar como meta el control de la hipoxemia y la normalización del pH, la ventilación excesiva, tratando de normalizar el nivel de CO_2, producirá un rápido aumento del pH con efectos secundarios graves como la disminución del gasto cardíaco, disminución del flujo sanguíneo cerebral o favorecer la aparición de convulsiones o arritmias cardíacas.

Si se genera un estado de alcalosis poshipercapnia es necesario tener presente una adecuada suplencia de cloro y en algunos casos la administración de acetazolamida para acelerar la resolución de este estado (3).

HIPERCAPNIA PERMISIVA

Recientemente se ha generado particular interés en los posibles efectos benéficos de la hipercapnia y en los efectos perjudiciales de la hipocapnia o de las maniobras encaminadas a normalizar los niveles de $PaCO_2$ en condiciones como la ventilación neonatal, la ventilación en el síndrome de dificultad respiratorio agudo, la lesión por reperfusión y otros (16).

La hipercapnia permisiva (permitir el aumento de la PCO_2 de manera intencionada durante la ventilación mecánica) comienza a ser un proceso de mayor aceptación y utilización en los pacientes sometidos a ventilación mecánica.

Se ha venido encontrando evidencia de que la hipercapnia pudiera tener un papel protector; las primeras observaciones al respecto se hicieron con relación al efecto protector sobre el pulmón, someter el tejido pulmonar a menor estrés cuando se usan protocolos de protección pulmonar que cuando se intenta normalizar las cifras de CO_2 está asociado a mejoría de la supervivencia en los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda.

La hipocapnia, al contrario, induce lesión pulmonar al incrementar la permeabilidad vascular, disminuir la distensibilidad pulmonar y provocar producción de surfactante disfuncional; igualmente desvía la curva de disociación de hemoglobina hacia la izquierda aumentando la afinidad del oxígeno y la hemoglobina, que su-

www.medilibros.com

mado a la vasoconstricción que produce, compromete la entrega de oxígeno a los tejidos.

A nivel del sistema nervioso central el uso profiláctico de hiperventilación se ha relacionado con peores pronósticos neurológicos (17).

Los neonatos sometidos a oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) muestran incremento de la pérdida auditiva neurosensorial en quienes cursaron con hipocapnia.

En los eventos de reperfusión se han encontrado mejores índices de recuperación en presencia de acidosis respiratoria que en normocapnia o hipocapnia, por ejemplo, la acidosis previene la sobrecarga de calcio hacia el interior de las células miocárdicas y aunque esto reduce la contractilidad disminuye el consumo de oxígeno ofreciendo protección frente a la isquemia.

También se han encontrado acciones sobre el proceso inflamatorio como es la disminución de la formación se superóxido por los leucocitos, disminución de la apoptosis neuronal, la expresión de moléculas de adhesión, inhibición de la xantino oxidasa y disminución de la producción de radicales libres y la peroxidación lipídica. Sobrerregula la producción de oxido nítrico pulmonar que tiene un efecto protector contra la lesión pulmonar (16).

ALCALOSIS RESPIRATORIA

Es el trastorno ácido básico secundario a la disminución de la presión parcial de CO_2 que produce una elevación del PH y disminución de los niveles de bicarbonato. Puede afectar cualquier sistema orgánico (15).

En la alcalosis respiratoria simple los niveles de PCO_2 es el resultado de la excesiva eliminación de CO_2 con relación la producción. El sistema respiratorio normalmente monitoriza los niveles de CO_2 y produce la inhibición de la respiración cuando se produce hipocapnia. La alcalosis respiratoria también puede aparecer como compensación de trastornos metabólicos (acidosis metabólica) o ser un componente aislado de un trastorno mixto (1, 18, 19).

CLASIFICACIÓN

Al igual que en la acidosis respiratoria puede ser aguda o crónica. En los cambios agudos, la disminución del nivel de PCO_2 produce una rápida pero leve disminución de los niveles de HCO_3 y del pH; si la hipocapnia persiste se activan los mecanismos de compensación renal para producir una disminución de la concentración de HCO_3 y disminuir el pH acercándolo a los niveles normales; estos mecanismos serán totales en 2 ó 3 días.

FISIOPATOLOGÍA

Mecanismos compensatorios en la alcalosis respiratoria aguda y crónica

La ecuación de Henderson nos muestra cómo la disminución de PCO_2 lleva a la disminución de la relación PCO_2/HCO_3 y por supuesto de la concentración de hidrogeniones que resulta en alcalemia (18).

$$[H^+] = K * PCO_2/HCO_3$$

La alcalemia genera la liberación de hidrogeniones desde el interior de la célula para amortiguar el aumento del pH mediante la titulación de HCO_3; esta compensación, aunque rápida es de poca magnitud y se vuelve insuficiente para sostener una adecuada relación PCO_2/HCO_3 y sostener los niveles de pH cerca de lo normal.

En la alcalosis respiratoria aguda por cada disminución en 1 mmHg de PCO_2 la concentración de hidrogeniones cae alrededor de 0,8 neq/lt.

La relación entre el cambio de HCO_3 y PCO_3 sería la siguiente:

$$\Delta HCO_3 \text{ (meq/lt)} = 0{,}1 \times \Delta PCO_2 \text{ (mmHg)}$$

Así por ejemplo, una disminución de PCO_2 desde de 40 a 20 mmHg producirá una disminución de bicarbonato de 2 meq/Lt (0,1x20).

En la alcalosis respiratoria crónica, la compensación renal producirá una adicional reducción del nivel de HCO_3 y la secreción de hidrogeniones será mayor y permitirá una disminución de bicarbonato de aproximadamente 0,4 mmol/Lt por cada disminución de 1 mmHg de CO_2.

$$\Delta HCO_3 \text{ (mmol/Lt)} = 0{,}4 * \Delta PCO_2 \text{ (mmHg)}.$$

www.medilibros.com

DESEQUILIBRIOS HIDROELECTROLÍTICOS Y METABÓLICOS

La acidosis respiratoria aguda induce inicialmente hiperkalemia que es seguida por una disminución posterior del nivel de potasio; la hiperkalemia inicial es secundaria a la actividad adrenérgica que induce hiperventilación. La posterior disminución forma parte de los mecanismos de compensación renal que induce aumento de la excreción renal de potasio; el nivel sérico de potasio disminuye alrededor de 0,3 meq/lt por cada 0,1 unidades de aumento del pH.

La disminución del CO_2 en el fluido extracelular genera una inmediata disminución del CO_2 intracelular resultando en desplazamiento del cloro desde el compartimiento intracelular al extracelular (8, 18).

En alcalosis aguda se produce hipofosfatemia por paso de fosfato hacia el interior de la células, si el proceso se cronifica se produce hiperfosfatemia relacionada con la disminución de la excreción de fosfato a nivel renal debido a la resistencia a la acción de la hormona paratiroidea.

Otro efecto de la alcalosis respiratoria es la generación de acidosis láctica, el incremento del pH incrementa los niveles de piruvato por aumento de la actividad de la fosfofrutokinasa, este incremento de piruvato aumentará secundariamente los niveles de lactato, adicionalmente la alcalosis conlleva una disminución de la depuración de lactato.

ETIOLOGÍA

La etiología de la alcalosis respiratoria es múltiple. Se incluyen varios grupos, hipoxia, enfermedades pulmonares, medicamentos, alteraciones del sistema nervioso, trastornos metabólicos y la ventilación mecánica.

1. **Hipoxia.** La hipoxemia estimula los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo directamente y estimula la ventilación; la hipoxemia puede ser secundaria a una gran variedad de condiciones como problemas pulmonares, enfermedades cardíacas o el vivir en la altura. La hipoxia tisular que ocurre durante estados de choque, anemia severa, hemoglobinopatías con alta afinidad por oxígeno llevan al aumento de la producción de ácido láctico que también causa estimulación de los cuerpos carotídeos y secundariamente hiperventilación (2).

Hoy conocemos de forma más profunda algunos de los mecanismos que responden de manera casi inmediata a la hipoxia y que se consideran formas compensatorias para evitar que ésta se torne más profunda y con mayores consecuencias. Uno de los más importantes es la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Ésta no es otra cosa que una redistribución del flujo sanguíneo pulmonar a zonas mejor ventiladas para optimizar la relación V/Q y por ende disminuir la severidad de la hipoxia. Conocemos que en gran parte, esta respuesta es el producto de la pérdida del equilibrio entre sustancias producidas en el endotelio vascular pulmonar y que tienen potentes efectos vasoconstrictor (endotelina y tromboxano A2) ó vasodilatador (óxido nítrico y prostaciclina). Pero también recientemente se ha descrito el papel que cumplen algunos canales como los de potasio a regular el tono vasomotor de la arteria pulmonar y por lo tanto también en el fenómeno de vasoconstricción pulmonar hipóxica y la liberación de mediadores. En condiciones normales (de normoxemia) se mantiene un potencial de acción de (-50 ó -60 mV) en la célula endotelial gracias a la salida de potasio de la misma del espacio intracelular al extracelular. Esta hiperpolarización previene la entrada de calcio a la célula, a través de los canales dependientes de voltaje y por lo tanto la liberación de los mediadores que inducen vasoconstricción pulmonar hipóxica. En condiciones de hipoxemia, estos canales de potasio se cierran y despolarizan la membrana a -20 mV permitiendo la activación de los canales de calcio y por lo tanto la entrada de este último a la célula. La excepción a este comportamiento son las células endoteliales del ductus arterioso. Contrario a lo anterior, la salida de potasio se mantiene durante la hipoxia y es inhibida durante la normoxemia. La llegada de oxígeno al nacer causa despolarización de

www.medilibros.com

la membrana y entrada de calcio (26). (Figura 2).

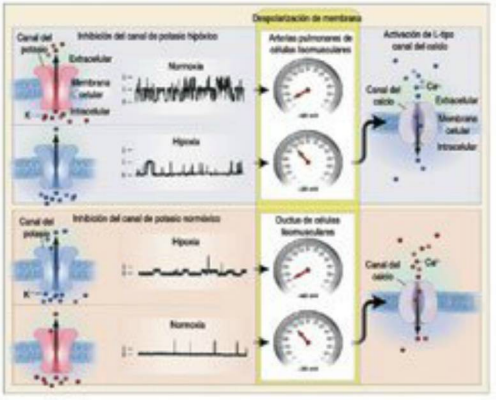


Figura 2. Regulación de los canales de potasio frente a la hipoxia (26).

2. **Enfermedades pulmonares.** Aunque se pensaría que las enfermedades pulmonares inducen taquipnea para corregir la hipoxia, la corrección de ésta no corrige la hiperventilación. Al parecer esta actividad es mediada por activación de vías aferentes vagales, en el asma por ejemplo receptores de irritantes causan la taquipnea (20). Otras enfermedades de tipo intersticial que conllevan un aumento de la carga elástica la estimulación de mecanorreceptores de la pared torácica e intrapulmonares estimulan los centros respiratorios para producir taquipnea (21).
3. **Drogas.** La intoxicación con salicilatos produce hiperventilación por estimulación directa de los centros respiratorios, otras como la xantinas, catecolaminas, analépticos y progestágenos también causan hiperventilación (18, 19).
4. **Trastornos del sistema nervioso central.** Procesos difusos como encefalitis o meningitis, o locales como tumores o eventos vasculares en el tallo cerebral llevan a alteraciones en el patrón respiratorio que conduce a hiperventilación (18).
5. **Trastornos metabólicos.** Diversas alteraciones sistémicas pueden llevar a alcalosis respiratoria como ocurre en la sepsis o el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (22), ya sea a través de acidosis metabólica o por lesión pulmonar. La fiebre también incrementa la frecuencia respiratoria y el volumen corriente. El daño hepático severo se asocia a taquipnea sin establecerse aún la causa, se cree que el incremento de los niveles de progesterona o de amonio pudieran estar implicados.
6. **Ventilación mecánica.** La ventilación mecánica es una de las causas más frecuentes de hiperventilación en las unidades de cuidados intensivos, el uso de modos asistidos controlados o modos asistidos con insuficientes niveles de sedación provocan con frecuencia hiperventilación.
7. **Síndrome de hiperventilación.** Se trata de un trastorno siquiátrico asociado a pánico y ansiedad, debe ser un diagnóstico de exclusión, los pacientes presentan disnea, palpitaciones, ansiedad, parestesias, dolor torácico y espasmos musculares, síntomas que se pueden reproducir luego de un período de hiperventilación voluntaria (18, 19).

www.medilibros.com

CUADRO CLÍNICO

La alcalosis respiratoria puede afectar prácticamente cualquier sistema, los síntomas son usualmente leves en la alcalosis aguda leve o moderada, pero cuando ésta es severa pueden generarse alteraciones potencialmente mortales.

1. **Síntomas neurológicos.** Los síntomas son variables y van desde vértigo, ansiedad, euforia, alucinaciones hasta crisis de ausencia. Pueden aparecer síntomas focales somáticos que se atribuyen a reducción del flujo sanguíneo cerebral como respuesta al cambio de pH. A nivel periférico se observan síntomas relacionados con el aumento de la excitabilidad neural manifestándose como parestesias. Por su efecto sobre el flujo cerebral se intentó usar como opción terapéutica en trauma craneano para el manejo de la hipertensión intracraneana pero la disminución del flujo sanguíneo provoca disminución de la perfusión cerebral que se ha asociado a peor pronostico (17). La hipocapnia es particularmente deletérea en los recién nacidos

pretérmino pudiendo provocar leucomalacia periventricular y hemorragia intraventricular, o isquemia cerebral, igualmente la restauración de niveles normales de CO_2 llevan a vasodilatación severa que puede contribuir al sangrado intraventricular (23).

2. **Síntomas cardiovasculares.** Hay taquicardia relacionada con los cambios de niveles de potasio y el aumento de la actividad simpática. Pueden aparecer arritmias ventriculares o auriculares que tienden a ser refractarias al manejo farmacológico. También se puede producir isquemia miocárdica por vasoconstricción coronaria, por el incremento de la afinidad del oxígeno por la hemoglobina y el aumento de las demandas de oxígeno (18).
3. **Manifestaciones pulmonares.** La alcalosis lleva a vasodilatación pulmonar y caída de las resistencias vasculares pulmonares, de allí su utilidad en el manejo de neonatos con hipertensión pulmonar persistente. Sin embargo, también produce aumento de la resistencia de las vías aéreas por inducción de broncoespasmo e incremento de la permeabilidad de la vasculatura bronquial (24). Recientemente se ha implicado a la alcalosis en el agravamiento de la lesión por reperfusión, el incremento de la permeabilidad microvascular y la producción de surfactante de baja calidad asociados a la lesión pulmonar aguda inducida por ventilación mecánica (25).
4. **Otros síntomas.** La alcalosis respiratoria puede producir náuseas, vómitos y cambios en la motilidad gastrointestinal.

DIAGNÓSTICO

Como quedó explicado anteriormente, la presencia de un pH elevado con una PCO_2 disminuida hacen el diagnóstico de alcalosis respiratoria, el siguiente paso será establecer si se trata de un trastorno agudo o crónico utilizando las fórmulas de las compensaciones esperadas para cada caso, o evaluar si se trata de un trastorno ácido-base mixto.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ir dirigido a la causa primaria del trastorno cuando esto es posible, en la gran mayoría de los casos, alcalosis leve o alcalosis crónica los síntomas son tan leves que no se deben instaurar medidas para la corrección de la composición ácido-base.

En el trastorno de hiperventilación la reinflación en una bolsa puede controlar los síntomas, excepcionalmente se requiere del uso de sedación.

www.medilibros.com

REFERENCIAS

1. Breen PH. Arterial blood gas and pH analysis, clinical approach and interpretation. Anesth Clin North Am 2001; 19: 885-906.
2. Carvana_Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. Chest 2000; 117: 205-225.
3. Epstein SK, Singh N. Respiratory acidosis. Respir Care 2001; 46: 366-383.
4. Whittier WL, Rutecki GW. Primer on clinical acid-base problem solving. Disease-a-month 2004; 50: 119-162.
5. Kufel T, Grant B. Arterial blood gas monitoring: respiratory assessment in: Tobin M. Editor. Principles and practice of intensive care monitoring. New York: McGraw Hill 1998; 197-216.
6. Madias NE, Wolf CJ, Cohen JJ. Regulation of acid-base equilibrium in cronic hipercapnia. Kidney Int 1985; 27: 538-543.
7. Laski ME, Kurtzman NA. Acid-base disorders in medicine. Disease-a-month 1996; 42: 59-125.
8. Adrogue HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders, second of two parts. N Engl J Med 1998; 338: 107-111.
9. Brian JE. Carbon dioxide and the cerebral circulation. Anesthesiology 1998; 88: 1365-1386.
10. Cardenas VJ, Zwischenberger JB, Tao W, Nguyen PD. Correction of blood pH attenuates changes in hemodynamics and organ blood flow during permissive hypercapnia. Crit Care Med 1996; 24: 827-834.
11. Fullerton DA, Kirson LE, St Cyr JA. Influence of hydrogen ion concentration versus carbon dioxide tension on pulmonary vascular resistance after cardiac operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 528-536.
12. Hillier SC, Schamberger MS. Transcutaneous and end-tidal carbon dioxide analysis: Complimentary monitoring strategies. J intensive Care Med. 2005; 20: 307-309.
13. Stock MC. Capnography for adults. Crit Care Clin 1995; 11: 219-232.
14. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Effects of hipercapnia on hemodinamic, inotropic, lisitropic, and electrophysiology indices in humans. Chest. 1996; 109: 1215-1221.
15. Gluck SL. Acid-base. Lancet 1998; 352: 474-479.
16. Laffey JG, Kavanagh BP. Carbon dioxide and the critically ill, too little of a good thing? Lancet 1999; 354: 1283-1286.
17. Skippen P, Seear M, Poskitt K. Effect of Hyperventilation on regional cerebral blood flow in head-injured children. Crit Care Med 1997; 25: 1402-1409.
18. Foster GT, Variri ND, Sassoon CSH. Respiratory alkalosis. Respir Care 2001; 46: 384-391.

19. Laffey JG, Kavanagh BP. Hipocapnia. N Engl J Med 2002; 374: 43-53.
20. Fujimori K, Satoh M, Arakawa m. Ventilatory response to continuous incremental changes in respiratory resistance in patients with mild asthma. Chest 1996; 109: 1525-1531.
21. Javeheri S, Sicilian I. Lung function, breathing pattern and gas exchange in interstitial lung disease. Thorax 1992; 47: 93-97.
22. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101: 1644-1655.
23. Greisen G, Munck H, Lou H. Severe Hypercarbia in preterm infants and neurodevelopmental deficit. Acta Paediatr Scand 1987; 76: 401-404.
24. Jamison JP, Glover PJ, Wallace WF. Comparison of effects of inhaled ipratropium bromide and salbutamol on the bronchoconstrictor response to hypocapnic hyperventilation in normal subjects. Thorax 1987; 42: 809-814.
25. Laffey JG, Engelberts D; Kavanagh BP. Injurious effects of hypocapnic alkalosis in the isolated lung. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 399-405.
26. E. Kenneth W. López Barneo J y cols. Acute oxygen-sensing mechanisms. N Engl J Med 2005; 353: 2042-55.

AVANCES EN LA ACIDOSIS TUBULAR RENAL. DE ESTUDIOS MOLECULARES A LA ENTIDAD CLÍNICA

33

Liliana María Rubio Erorza, MD

DEFINICIÓN

- Tubopatías secundarias a defectos en los transportadores comprometidos en: reabsorción del bicarbonato, en la excreción de hidrogeniones o ambos de etiología hereditaria o adquirida.
- Acidosis metabólica hiperclorémica con función renal y anión GAP sérico normal.

HOMEOSTASIS ÁCIDO-BÁSICA RENAL

Túbulo proximal

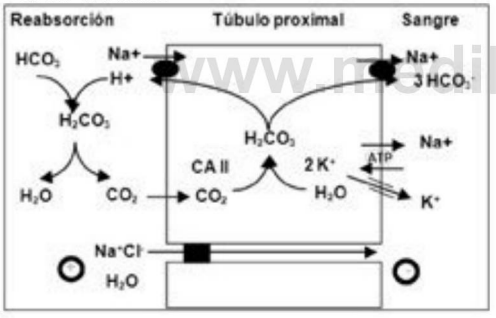


Figura 1. Esquema de reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal.

Túbulo colector cortical - Célula intercalar

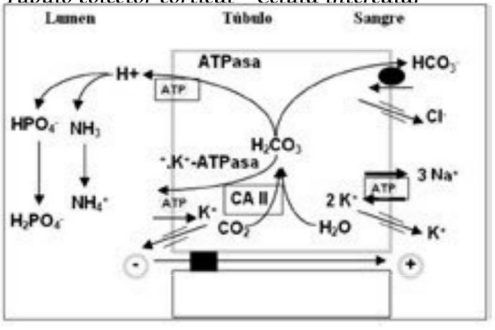
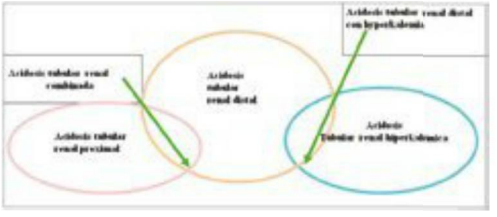


Figura 2. Esquema de secreción de hidrogeniones en túbulo contorneado distal.

Clasificación acidosis tubular renal

Biología molecular ha permitido identificar los genes comprometidos y los mecanismos fisiopatológicos de estas tubulopatías.



ACIDOSIS TUBULAR RENAL PROXIMAL

Incapacidad del túbulo proximal para reclamar el bicarbonato filtrado
Característica:
Retardo en el crecimiento
Vómito recurrente
Inapetencia
Bicarbonato sérico bajo
Acidificación renal normal por reabsorción del bicarbonato
Carga de álcali, aumento en la fracción excretada de bicarbonato
Potasio sérico y urinario bajo

Clasificación clínica
I. ATR Primaria aislada
1. Hereditaria (Persistente)
- Autosómica dominante
- Autosómica recesiva

2. Esporádica (Transitoria de la infancia)

II. Secundaria
1. En el contexto de síndrome de Fanconi
- Cistinosis
- Tirosinemia
- Galactosemia

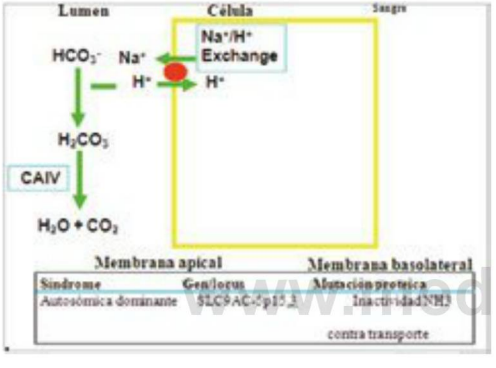
2. Medicamentos

www.medilibros.com

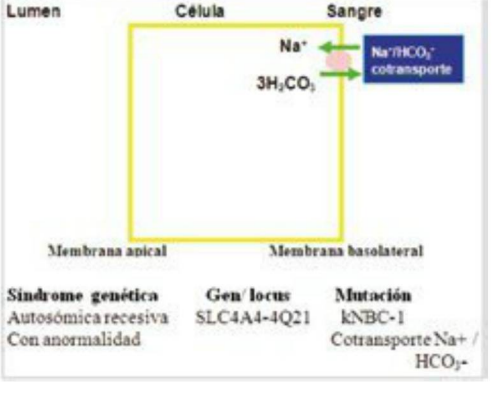
- Acetazolamida
- Tetraciclinas
- Aminoglicósidos
- Antineoplásicos
- Mercurio

3. Asociada a otras entidades clínicas
   - Hiperparatiroidismo
   - Enfermedad quística medular
   - Síndrome Alport
   - Enfermedad cardíaca congénita cianosante

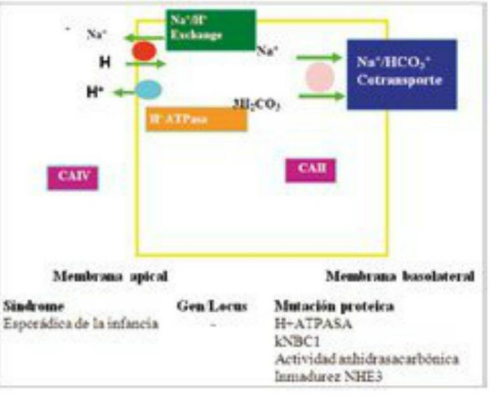
Bases moleculares acidosis tubular renal proximal 1



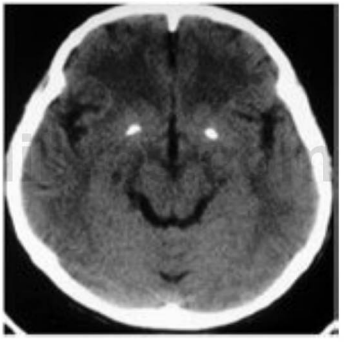
Bases moleculares ATR proximal 2



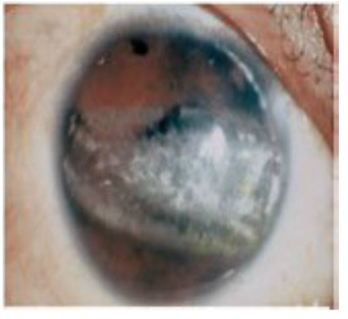
Bases moleculares ATR proximal 3



Manifestaciones clínicas



Calcificaciones cerebrales



Anillo córnea

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL

Defecto estructural de la célula intercalar α para realizar su función.

Características clínicas y bioquímicas de la ATR distal

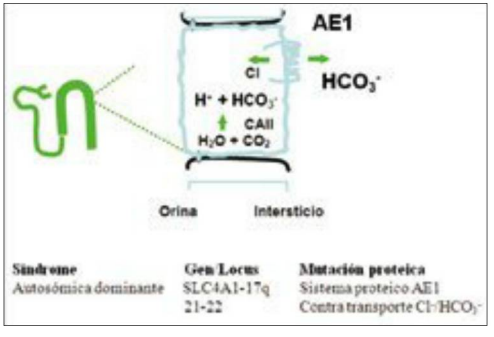
	ATR distal dominante	ATR distal recesiva
Presentación	Adultos	Niñez
	Nefrolitiasis	Nefrocalcinosis
	Nefrocalcinosis	Vómito
	Osteomalacia	Pobre crecimiento
	Fracturas	Fracturas
Hematológica bioquímica	Eritrocitosis	
	Acidosis metabólica leve	Acidosis metabólica severa
	Potasio bajo/normal	Potasio bajo
Orina	Ph > 5,5	Ph > 5,5
	Hipercalciuria	Hipercalciuria
	Ciltrato bajo	Ciltrato bajo
	Amonio bajo	Amonio bajo

CLASIFICACIÓN CLÍNICA ATR DISTAL

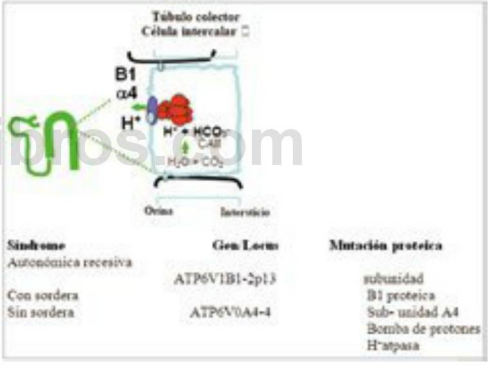
I. PRIMARIA
- Persistente
- Clásica
- Con sordera neurosensorial
- Con pérdida de bicarbonato incompleta
- Transitoria de la infancia

II. SECUNDARIA
- Enfermedades genéticas
- Hiperoxaluria tipo 1
- Síndrome de Elers-Danlos
- Eliptositosis hereditaria
- Enfermedad de células falciformes
- Desórdenes del calcio
- Hiperparatiroidismo primario
- Hipertiroidismo hipercalcémico
- Intoxicación vitamina D
- Hipercalciuria idiopática con nefrocalcinosis
- Enfermedad renal
- Nefropatía obstructiva y por reflujo
- Riñón en esponja medular
- Medicamentos
- Anfotericina B
- Amilorida
- Litio
- Digoxina
- Enfermedades autoinmunes
- Lupus eritematoso sistemático

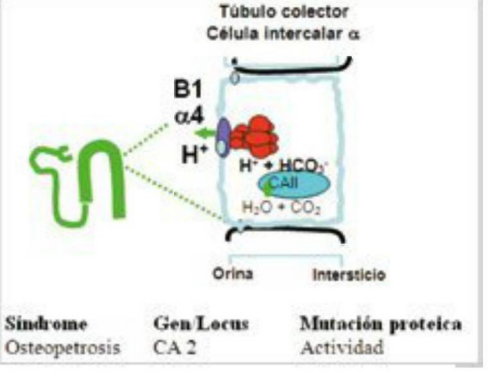
Bases moleculares de la acidosis tubular distal 1



Bases moleculares de la acidosis tubular distal 2

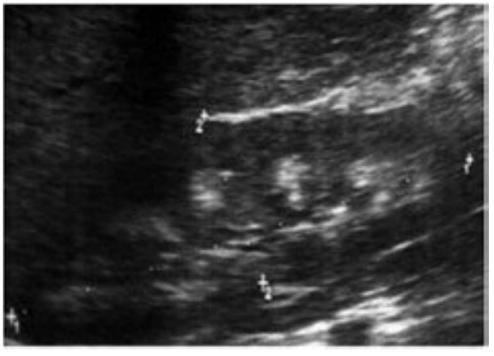


Bases moleculares de la acidosis tubular distal 3



www.medilibros.com

NEFROCALCINOSIS



ACIDOSIS TUBULAR RENAL HIPERKALÉMICA

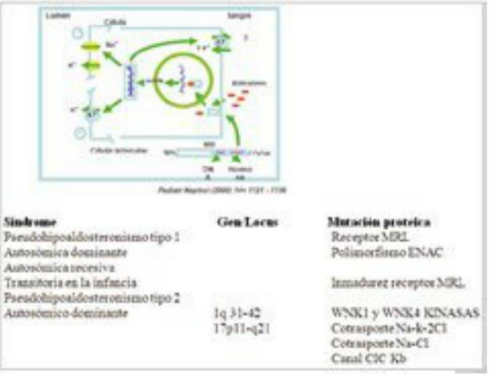
Es el tipo más frecuente, acompaña un gran número de estados hiperkalémicos. Deficiente excreción de ácido depende del defecto de gradiante creado por el déficit de aldosterona y de la disminución de la producción tubular de amoniaco por la hyperkalemia secundaria.

Causas de acidosis tubular renal hiperkalemica

I. PRIMARIA
- Hyperkalemia temprana en la niñez (transitoria)

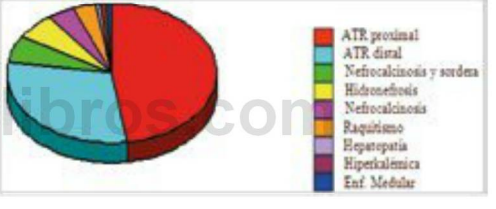
II. SECUNDARIA
- Deficiencia de mineralocorticoides
- Sin enfermedad renal
- Hiperplasia adrenal congénita
- Hipoaldosteronismo hiporreninémico
- Nefropatía HIV
- Les
- Nefropatía diabética
- Glomérulo nefritis aguda
- Resistencia mineralocorticoides
- Uropatía obstructiva
- Nefropatía HIV
- Nefropatía por analgésicos
- Enfermedad quística medular
- Nefritis tubulointersticial por medicamentos
- Hyperkalemia inducida por drogas
- Inhibidores de la ciclooxigenasa, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
- Heparina, digitálicos, ciclosporina A, diurético retenedor de potasio y b adrenérgicos.

Biología molecular acidosis tubular renal hiperkalemica



Síndrome	Gen Locus	Mutación proteica
Pseudohipoaldosteronismo tipo 1		Receptor MRL
Autosómica dominante		Polimorfismo ENAC
Autosómica recesiva		
Transitoria en la infancia		Inmadurez receptor MRL
Pseudohipoaldosteronismo tipo 2		
Autosómico-dominante	1q 31-42	WNK1 y WNK4 KINASAS
	17p11-q21	Cotransporte Na-k-2Cl
		Cotransporte Na-Cl
		Canal ClC Kb

Epidemiología tubular renal en el HUSVP – Medellín



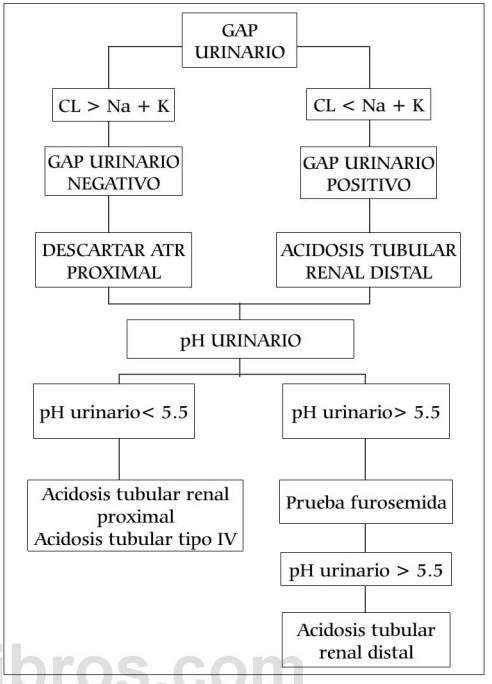
www.medilibros.com

Factores que interfieren con el diagnóstico de ATR

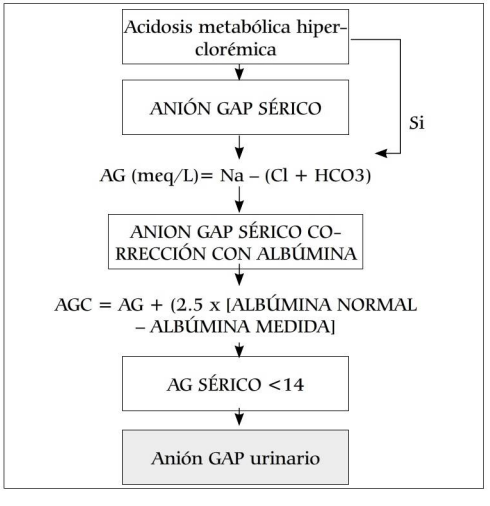
- Factores responsables de bicarbonato sérico bajo:
  - Uso prolongado de torniquete
  - Dilatación entre la toma de la muestra y su procesamiento
  - Muestra sanguínea venosa con gran cantidad de heparina en la jeringa
- Factores responsables de variaciones en el anión GAP sérico
  - Disminución de la concentración de aniones no medible: albúmina
  - Cationes no sódicos retenidos: calcio, magnesio
  - Hipernatremia severa > 170 meq/L
- Factores clínicos
  - Hidratación adecuada
  - Sin pérdida de bicarbonato por patologías asociadas: Diarrea, desnutrición
  - Confirmar la cronicidad de la acidosis.

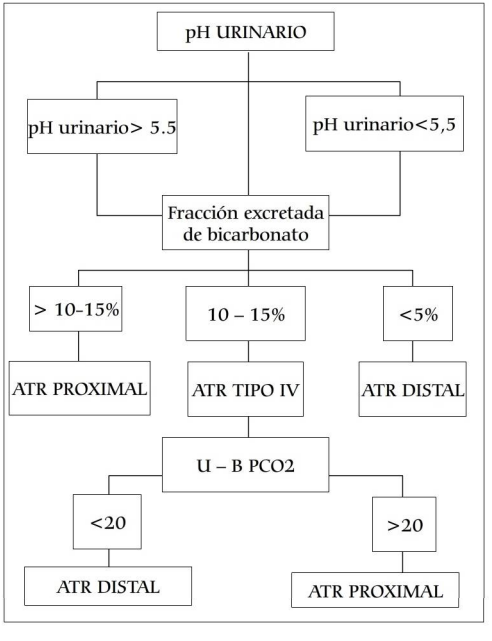
Enfoque diagnóstico

- Muestra sanguínea
  - Creatinina
  - Ionograma
  - Ph y gases
  - Calcio, fósforo, fosfatasa alcalina
  - Albúmina
  - Osmolaridad
- Muestra urinaria
  - Ph urinaria
  - Creatinina urinaria
  - Sodio, potasio, cloro urinario
  - Aminoácidos
  - Glucosa
  - Citrato
  - Calcio
  - Osmolaridad
- Calcular
  - Anión GAP sérico
  - Anión GAP urinario
  - Gradiente trastubular de potasio
  - U Ca/Cr
  - Ultrasonografía renal
- Radiografía de huesos
- Audiometría
- Pruebas
  - Fracción excretada de bicarbonato FEH-CO_3
  - U-$PPCO_2$
  - Furosemida

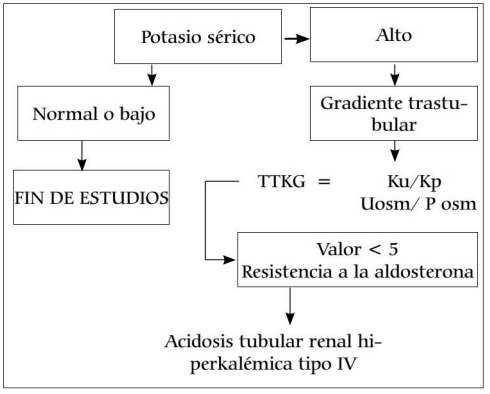


www.medilibros.com





ACIDOSIS TUBULAR RENAL HIPERKALÉMICA TIPO IV



Tratamiento

1. Evaluar calcio y potasio y realizar correcciones previas para evitar debilidad muscular parálisis respiratoria arritmias y tetania.
2. Reemplazar el déficit de bicarbonato en 1 a 2 días
3. Fase aguda
- Corrección inicial a PH sérico de 7,25 a 7,3 usando la ecuación de Hendenson: H+=24PCO2/HCO3 para analizar el bicarbonato que se debe suplementar
- Fase inicial
  Calculo de remanente de déficit después de lograr salir del estado agudo
  Bicarbonato =0,6 x Kg x [bicarbonato deseado-bicarbonato medido]
- Fase de mantenimiento adicionar álcali para lograr suplir la producción de ácidos no volátiles o la pérdida excesiva de bicarbonato, ideal mantener bicarbonato 22 meq/lt.

LECTURAS RECOMENDADAS

Fiona E. Karet. Inherited Distal Tubular Acidosis. J Am Soc Nephrol 2002; (13): 2178-2185.
Rodriguez Soriano J. Renal Tubular Acidosis: the clinical entity. J Am Soc Nephrol 2002; (13): 2160-2170.
Takashi I, Takashi S, Jun I. Unravelling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 2002; (13): 2171-2177.
Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis. Pediatric Nephrol 1990; (4): 268-275.
Oh YS, Saxena S, Warnock DG. ENaC: leading the charge. J Clin Invest 1999; 104: 849-850.
Rodríguez Soriano J. New insights into the patogénesis of renal tubular acidosis-from functional to molecular studies. Pediatr Nephrol 2000; (14): 1121-1136.
Mahesh S, Ashok PS. Approach to the child with metabolic acidosis-II.UpToDate® 2005; (800) 998-6374. (781) 237-4788.disponible en: www.uptodate.com

www.medi

Terapia dialítica en cuidado intensivo: Agua y electrolitos juntos

34

Jaime Manuel Restrepo R, MD

La aparición de las UCI pediátricas en nuestro medio ha favorecido el manejo del paciente crítico renal ya sea secundario a un compromiso multisistémico o al paciente crónico renal, que al requerir procedimientos mayores o presentar complicaciones, hace necesario su manejo en una UCI pediátrica.

Es por ello que el acercamiento entre el nefrólogo y el intensivista pediátrico se ha vuelto todos los días más estrecho, tomando conductas apropiadas en conjunto y en buena parte quedando en manos del intensivista el inicio de otras que antes eran estrictamente del criterio del nefrólogo pediatra. Lo anterior, antes que pensar en reducir la participación del nefrólogo en el manejo del paciente renal, es quizás una ganancia en la prontitud de la recuperación del paciente renal críticamente lesionado.

El capítulo, entonces, será enfocado a precisar los conceptos y las pautas de manejo en el trabajo conjunto de los nefrólogos pediatras y los intensivistas pediatras.

Varios son los problemas que requieren el concurso del nefrólogo pediatra cuando un paciente se encuentra en UCIP:

1. Trastornos de líquidos y electrolitos: hipernatremias, hiponatremias, hipervolemia.
2. Hipertensión.
3. Complicaciones del transplante de órganos (riñón e hígado en nuestro medio).
4. Intoxicaciones.
5. Insuficiencia renal aguda propia de enfermedades renales (Síndrome hemolítico urémico, glomerulonefritis, etc.).

La terapia dialítica será utilizada regularmente en el manejo de la insuficiencia renal aguda anúrica y eventualmente en intoxicaciones.

La IRA es definida como el deterioro agudo y a menudo irreversible de la capacidad de los riñones para mantener la homeostasis de los líquidos y electrolitos corporales. Esto va acompañado de un aumento en los productos nitrogenados, y no siempre por oliguria. La IRA no oligúrica es frecuentemente observada, especialmente en las UCIR Nacidos, donde puede constituir el 30-40% de los pacientes pediátricos en UCI.

En términos generales es más fácil manejar una IRA no oligúrica y el pronóstico de lesión renal cambia sustancialmente. Es muy importante diferenciar pacientes de alto riesgo, hacer IRA con previa función renal normal, pero que pueden desarrollarla ante retos metabólicos muy grandes que sobrepasan su capacidad renal o en pacientes que tienen una reserva funcional renal disminuida:

1. Pacientes que van a cirugía cardiovascular extracorpórea cuyo tiempo de exposición a bomba puede ser prolongado y están en riesgo de IRA por necrosis tubular aguda.
2. Pacientes de cirugía cardiovascular con síndrome de escape capilar que llevan a grandes pérdidas de proteínas al intersticio vascular con tendencia a hipoperfusión renal.
3. Pacientes en quimioterapia con gran destrucción tisular y catabolismo proteico aumentado, los cuales presentan síndrome de lisis tumoral.
4. Pacientes con riñones únicos o con masa renal disminuida (displasias renales unilaterales o hipoplasias), con reserva funcional renal disminuida que requieran intervenciones quirúrgicas mayores con medicaciones especiales o medios de contraste que deterioren la función renal.

Todo lo anterior amerita, por los riesgos de IRA, planear una terapia de reemplazo renal para evitar lesión renal transitoria o permanente. De igual forma es importante aclarar, desde el punto de vista fisiológico, corroborando con exámenes de laboratorio, si se trata de una IRA prerrenal, intrarrenal o posrenal para determinar si requiere una terapia de reemplazo renal (TRR) o si es de manejo clínico o quirúrgico. La IRA prerrenal debe ser sospechada por la historia clínica y/o signos previos a la anuria:

a. En casos de hipoperfusión por hipoalbuminemia.
b. Ascitis importante en donde la gran presión intraabdominal disminuye el flujo plasmático y la filtración glomerular, los cuales ocasionalmente se benefician tan sólo con la colocación de un catéter de drenaje de líquido peritoneal restaurándose la perfusión renal.
c. La disfunción miocárdica severa (postcirugía cardíaca, anemia severa, cardiomiopatía hipertensiva) la cual disminuye el flujo plasmático renal y la filtración glomerular.
d. En niños con síndrome nefrótico, desnutridos extremos o sépticos, cuya hipoalbuminemia en ocasiones requiere colocación de albúmina sérica para restaurar la ley de Starling y mejorar la filtración glomerular.

Para lo anterior es necesario definir con la mayor precisión posible a partir de varios exámenes de laboratorio: creatinina sérica, BUN, FE_{Na}, índice de falla renal. Es fundamental tener una imagen ecográfica de los riñones antes de decidir una terapia dialítica. Ejemplo: niño de 8 meses de edad quien es remitido por anuria, anemia, creatinina 5,6, BUN 110, leucopenia y trombocitopenia. El Dx de remisión y de ingreso síndrome hemolítico urémico. El examen de orina mostraba eritrocitos 10xc, leucocitos 7xc, y bact ++. Ante la ausencia de esquistositos en el extendido periférico y la presencia de una infección urinaria y urosepsis, la ecografía mostró riñón único D con hidroureteronefrosis e imagen de ureterocele obstructivo.

Como es obvio, corresponde a una IRA posrenal cuyo manejo resultó ser fundamentalmente quirúrgico: cistoscopia con drenaje del ureterocele y tratamiento de la urosepsis recuperando la diuresis y la función de su único riñón.

La terapia de reemplazo renal (TRR) se refiere fundamentalmente a:

1. Diálisis peritoneal
2. Hemodiálisis
3. Hemofiltración.

Todas estas terapias tienen en común la utilización de una membrana natural, el peritoneo en la diálisis peritoneal, o membranas artificiales especiales, filtros en la hemodiálisis y hemofiltración, para reemplazar temporal o permanentemente la membrana basal glomerular de los riñones lesionados.

El objetivo es producir una depuración de solutos, en donde éstos se muevan de áreas de mayor a menor concentración llamada *difusión*, y ultrafiltración de líquidos por medio de fuerzas *osmóticas* y el barrido de solutos a través de la membrana por la fuerza del ultrafiltrado, proceso llamado *convección*.

www.medilibros.com

DIÁLISIS PERITONEAL

La diálisis peritoneal aguda es la modalidad de TRR más frecuentemente usada en los niños < de 5 años y en especial en los lactantes menores y recién nacidos.

La principal ventaja es la rápida utilización de una membrana natural y la facilidad para su acceso. Se requiere no tener anormalidades de la pared abdominal, ésta debe estar libre de infección y asegurar que el paciente no tenga lesión diafragmática. Ante necesidades especiales puede ser utilizada en pacientes con ostomías (colostomía, vesicostomía, ureterostomía).

La colocación del catéter en niños se prefiere hacerla practicándoles omentectomía para evitar el gran riesgo de obstrucción del catéter. Es por ello que se requiere la participación del cirujano pediatra. Se utiliza el catéter de Tenkoff de un retenedor para diálisis aguda cuando se piensa que la DP no dure más de 8-10 días.

Si se sospecha que la diálisis va a ser más prolongada con un mayor riesgo de infección se escoge un catéter de 2 retenedores, practi-

cando túnel subcutáneo que asegure una menor posibilidad de infección. Hay catéteres de 32, 37 y 42 cms propios para diferentes peso y edad de cada paciente.

La diálisis peritoneal se inicia infundiendo dianeal a la cavidad como líquido de recambio intraperitoneal. El dianeal debe ser infundido a temperatura de 36-37ºC, para evitar el dolor producido por la disminución de la temperatura lo cual puede producir o aumentar la hipotensión, especialmente en lactantes. Para la prescripción de la diálisis peritoneal, debe especificarse:

- Composición del dianeal (1,5%, 2,5%, 4,25%)
- Volumen de dianeal
- Tiempo de infusión del dianeal
- Tiempo de estancia en cavidad del dianeal
- Tiempo de drenaje del dianeal
- Frecuencia y número de recambios en las 24 horas.

Se debe iniciar con 10-15 cc/kg evitando la sobredistensión de la cavidad, la cual inicialmente no tiene suficiente distensibilidad produciendo dolor, limitación del movimiento diafragmático y filtración por el sitio de inserción del catéter. Pasados 2-3 días se aumenta a 20-30 cc/kg cada infusión para mejorar la remoción de urea, hasta llegar a 40-45 cc/k como máximo volumen de infusión.

Si se trata de producir un balance negativo de líquidos ante la hipervolemia del paciente se utiliza dianeal de concentraciones 2,5 ó 4,25%, las cuales producen mayor ultrafiltrado y una mayor remoción de líquidos. Es más efectiva si se hace cada hora, disminuyendo su efectividad si la estancia en cavidad peritoneal aumenta a 2-3 horas. Es por ello que en el paciente anúrico e hipervolémico los recambios se efectúan c/hora con dianeal 4,25% y posteriormente se disminuye la concentración del dianeal a 2,5% ó 1,5% de acuerdo al balance de líquidos. A mayor concentración del dianeal y más frecuentes los recambios, mayor remoción de líquidos. Para lograr mayor remoción de solutos-urea, no sólo importa una mayor cantidad de líquidos infundidos (30-40 cc/kg) sino una mayor estancia en cavidad (3-4 horas).

Tabla 1. Tipos de terapia de reemplazo renal y su efectividad.

Modalidad	Depuración solutos Mecanismo	Efectividad - control uremia	Tolerancia por el paciente
Hemodiálisis	Difusión y convección	Excelente	Pobre
Diálisis peritoneal	Difusión y convección	Buena	Buena
Hemofiltración venovenosa continua	Convección	Buena con reemplazo de alto flujo	Excelente
Hemodiafiltración venovenosa	Difusión y convección	Excelente	Excelente

En síntesis, aunque la DP es más lenta en lograr una ultrafiltración y remoción de urea, asegura por lo mismo una mejor estabilidad hemodinámica del paciente. Esta es la 1ª de las ventajas más importantes de la DP, la cual puede efectuarse con buenos resultados aun en pacientes hipotensos que están recibiendo vasopresores y en los cuales está comprometida la circulación y por ende la perfusión tisular.

Una 2ª ventaja de la DP, desde el punto de vista terapéutico es que se puede graduar la ultrafiltración removiendo mayor o menor volumen de líquidos de acuerdo a la concentración de dianeal infundida y de igual forma disminuir la osmolaridad sérica al depurar solutos lentamente lo cual asegura una mayor estabilidad osmolar.

Una 3ª ventaja adicional es que a través del líquido de diálisis le aporta calorías provenientes de la concentración del dianeal. Es importante recordar que hay que monitorear la glicemia durante la DP ya que a concentraciones altas de dianeal (4,25% y 2,5%) se puede presentar hiperglicemia (tabla 2).

Dentro de las complicaciones más importantes está la obstrucción del catéter, la cual se puede evitar practicando omentectomía desde el inicio de la DP. La peritonitis es otra complicación. Se caracteriza por la turbidez del drenaje del líquido peritoneal y se diagnostica ante la presencia de >100 leucocitos/mm² con >50% neutrófilos y gram positivos para bacterias.

www.medilibros.com

En términos generales, podemos concluir que la DP es un método lento o "ineficiente" para remoción de líquidos y solutos. Es por ello que para maximizar la ultrafiltración y remoción de solutos debe mantenerse durante todas las 24 horas del día.

Tabla 2. Complicaciones de acuerdo a modalidad de diálisis.

Modalidad	Complicación
Diálisis peritoneal	Hiperglicemia Hidrotórax Infección (orificio salida catéter, peritonitis) Hipotermia Hiponatremia
Hemodiálisis	Desequilibrio osmolar Bioincompatibilidad de membrana
Hemofiltración continua	Hiperglicemia Hipotermia Bioincompatibilidad de membrana
Todas	Hipovolemia Remoción de medicamentos y nutrientes Alteración electrolítica Malfuncionamiento del acceso (Obstrucción, trombosis)

HEMODIÁLISIS

Es un procedimiento en el cual se usa perfusión extracorpórea para extraer solutos de bajo peso molecular y remover agua por medio de ultrafiltración. Como concepto general cualquier soluto corporal está distribuido en un solvente, en nuestro caso el agua corporal. La cantidad de líquido en la cual el soluto está distribuido se llama su espacio o volumen de distribución (figura 1).

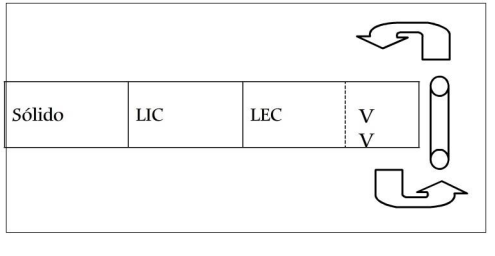


Figura 1.

El agua total corporal es cerca del 60% del peso corporal y es la suma del líquido intracelular (LIC) y el líquido extracelular (LEC). En niños, el porcentaje de agua total corporal puede ser de 65-70 %. El volumen vascular (VV) comprende plasma y glóbulos rojos, solamente una fracción del agua total corporal está expuesta al filtro extracorpóreo.

HEMODIÁLISIS: CONCEPTOS GENERALES

La hemodiálisis es una técnica de remoción de solutos o partículas de bajo peso molecular desde la sangre, por difusión, a través de una membrana semipermeable, un filtro.

- ***La permeabilidad del área de superficie (KoA)*** es una propiedad del dializador que describe su capacidad para transferir un soluto. Cada filtro tiene una KoA para cada soluto y este KoA varía inversamente con el logaritmo del peso molecular de cada soluto.
- ***La depuración o aclaración KD*** es la capacidad del dializador (el filtro) para transferir un soluto desde la sangre. La KD es una función de la KoA, del flujo sanguíneo (Q_B) y el flujo del dializado (Q_D).
- ***Transferencia de masa*** es la cantidad total de solutos removida en el procedimiento. La transferencia de masa de un soluto es una función de la depuración del dializador para cada soluto (KD), la duración del tratamiento (t), del volumen de distribución (V) del soluto y el gradiente de concentración mantenido a través de la membrana del dializador (el filtro).

Ultrafiltración

La remoción de líquido desde la sangre del paciente durante el tratamiento dialítico se denomina ultrafiltración. En la medida que la sangre pasa a través de las membranas del filtro, el agua y los sólidos de bajo peso molecular pasan a través de la membrana y forman el ultrafiltrado, el cual tiene las mismas concentraciones de sodio, potasio, cloro, bicarbonato, urea y creatinina del plasma pero sin proteínas o péptidos de alto peso molecular. La rata de formación de ultrafiltrado es controlada por dos variables:

www.medilibros.com

1. La característica de la membrana, *coeficiente de ultrafiltración*
2. El gradiente de presión ejercido a través de la membrana, *presión transmembrana*.

Filtros

Los filtros pediátricos ideales deben tener las siguientes características:
1. Volumen sanguíneo pequeño
2. Un coeficiente de ultrafiltración seguro.
3. Un circuito sanguíneo de baja resistencia.
4. Alto grado de biocompatibilidad.
5. Una segura relación entre la depuración y el flujo sanguíneo.

Como regla general, el total del circuito extracorpóreo no debe exceder el 10, máximo el 15% del volumen sanguíneo total del niño que está siendo hemodializado, ante el riesgo de producir hipotensión, hipoperfusión. Para niños muy pequeños, menores de 2 años ó de 10 kg de peso se requieren líneas o circuitos especiales para reducir el volumen extracorpóreo, o en ocasiones, si el circuito extracorpóreo excede esas cifras se puede colocar albúmina o solución salina para disminuir el volumen de sangre extraído del paciente (tabla 3).

Tabla 3. Características de filtros usados para hemodiálisis en niños.

Área (m^2)	0,4	0,7	0,9	1,3
Volumen (cc)	30	44	60	84
Volumen + circuito (cc)	98	112	131	152
Coeficiente ultrafiltración cc/h/mmHg	1,7	2,8	4,2	5,5
Máxima ultrafiltración (cc/h)	800	1.600	2.450	3.300
KoA (cc/min)	290	440	557	670
Depuración urea con Q_B 25 cc/min	25	25	25	25
Con Q_B 200 cc/min	125	155	175	183

Acceso vascular

Para iniciar una hemodiálisis se requiere tener un buen acceso vascular que permita un adecuado flujo sanguíneo. La selección del catéter y el sitio de colocación deben ser acordados con el intensivista y el cirujano pediatra en función de los requerimientos y urgencia del paciente.

La mayoría de los catéteres son transitorios cuando se está frente a un paciente previamente sano (falla multisistémica) sin enfermedad renal previa. En tales casos se prefiere la colocación de un catéter yugular subclavio o femoral, teniendo en cuenta en este último la movilidad del paciente, lo cual limitaría su uso. Se prefieren los catéteres bilumen (tabla 4) sin retenedor y colocados percutáneamente. Cuando se prevé la utilización de catéter por largo tiempo en paciente con enfermedad renal previa, se lo coloca con retenedor bajo técnica quirúrgica (tabla 5).

Tabla 4. Ventajas y desventajas en colocación de catéteres para hemodiálisis.

Sitio	Ventajas	Desventajas
Yugular interna	Menor riesgo de neumotórax. Menor % de estenosis venosa.	Difícil en pacientes obesos o en niños < 5 años. Incomodidad para manejarlo. Difícil de asegurar.
Vena subclavia	Fácil de asegurar Confortable	Mayor riesgo de neumotórax. Estenosis venosa (50%). Mayor riesgo de puncionar la arteria.

Tabla 5. Catéteres para hemodiálisis en pacientes pediátricos.

Catéter	Diámetro externo	Longitud	Indicación
Temporal			
MEDCOMP	7 French	10; 15; 20; 30 cms	0–2 años Recién nacido Lactante
	9 French	12; 15; 20 cms	Preescolar
QUINTOW	8 French	9 cms	0–2 años Recién nacido Lactante
	10 French	12 cms	Escolar
	11,5 French	13,5; 16; 19,5 cms	Adolescente Adulto
Permanente			
PERMACATH MEDCOMP	8 French	18; 24 cms	Lactante Infante
	12.5 French	28 cms	Adolescente Adulto

www.mediblos.com

INICIACIÓN Y FORMULACIÓN DE LA DIÁLISIS

Cuando se va a empezar una hemodiálisis hay que tener en cuenta tres problemas principales a resolver:

1. Alta osmolaridad dada por la uremia.
2. Hipervolemia.
3. Hipercalemia.

En los pacientes anúricos, los anteriores puntos requieren una resolución urgente. Sin embargo, en orden de prioridades, el manejo de la hipercalemia y la hipervolemia deben ser resueltos más rápidamente por los efectos secundarios cardíacos pulmonares que enfrenta el paciente. En términos de 1-2 horas, al paciente se le puede extraer suficiente líquido por ultrafiltración y disminuir el potasio a cifras que no ofrezcan peligro. En la uremia es un poco diferente y no se puede hacer en forma abrupta, ya que al disminuir rápidamente una osmolaridad previamente alta dada por la uremia (usualmente mayor de 150 mgrs/dl) hasta niveles de BUN cerca a lo normal, produce un desequilibrio tan grande que genera efectos devastadores como edema cerebral, convulsiones y un síndrome de desequilibrio osmolar con sangrado cerebral.

Es por ello que la hemodiálisis aguda se empieza utilizando un tiempo inicial corto de 1 ó 2 horas, con un flujo sanguíneo promedio, una ultrafiltración que permita revertir el exceso de líquido sin producir una contracción extrema del espacio extracelular ya que esto potenciaría el desequilibrio osmolar. Por lo anterior la hemodiálisis se inicia con tiempos cortos 1-2 horas diarias en los primeros días y ultrafiltraciones de acuerdo al peso y sobrecarga de líquidos previos. Es decir, se trata de llevar la osmolaridad a niveles de base en forma secuencial, produciendo un descenso suave. Para lograr lo anterior algunos grupos utilizan infusiones de manitol (0,5 gr/kg), albúmina (0,5 grs/kg) o solución salina tratando de evitar la caída abrupta de la osmolaridad, disminuyendo los síntomas del desequilibrio osmolar y evitando a la vez una contracción marcada del espacio extracelular. Otra medida protectora es la utilización de fenobarbital para disminuir el riesgo de convulsiones asociada. En general se acepta limitar la disminución del BUN a 30-40 mgrs/dl en cada sesión de diálisis.

Una vez se estabiliza el paciente, se aclara la causa de la IRA y se evalúa su pronóstico; la hemodiálisis seguirá manejada con un tiempo de duración de 3 horas, interdiaria, con dializador adecuado para la edad y el peso, y un flujo sanguíneo para el filtro y la edad del niño calculando la ultrafiltración de acuerdo a la diuresis y el peso seco. Todo lo anterior concertado y bajo la supervisión del nefrólogo pediatra.

HEMOFILTRACIÓN Y HEMODIAFILTRACIÓN

Esta modalidad de terapia de reemplazo renal se está utilizando todos los días más, especialmente en los últimos 8 años, como una técnica que le permite al paciente con gran inestabilidad hemodinámica lograr una más rápida y efectiva remoción de líquidos sin los sobresaltos que significa la hemodiálisis, ni la "lentitud" que puede tener la diálisis peritoneal cuando hay una hipoperfusión tisular.

La hemofiltración es el proceso por el cual la sangre pasa a través de una membrana permitiendo que la fuerza hidrostática genere un ultrafiltrado. La depuración es mínima en esta modalidad debido a que no hay un flujo que genere un gradiente de difusión.

La sola extracción de solvente produce bajos niveles de depuración de solutos, a menos que se produzcan volúmenes muy grandes de ultrafiltrado, lo cual si alcanzaría a alterar la composición osmolar.

Hay dos diferencias significativas entre la hemodiálisis y la hemofiltración, en la manera por lo cual los solutos son removidos de la sangre: durante la hemodiálisis el movimiento de solutos a través de la membrana de diálisis desde la sangre al dializado es fundamentalmente por *difusión*. Durante la hemofiltración, la difusión no ocurre ya que no se utiliza líquido de diálisis (dializado). La transferencia de solutos depende totalmente del transporte por convección o sea, dado por el arrastre de la fuerza de ultrafiltrado.

Este tipo de terapia se inició como hemofiltración arteriovenosa continua, utilizando un

acceso arterial y otro venoso, el cual pretendía, al hacer pasar la sangre arterial a través de un filtro especialmente diseñado, que volviera luego al torrente venoso. La diferencia de presión hidráulica dada por el flujo arterial al pasar por el hemofiltro y el flujo venoso, genera un ultrafiltrado que será mayor en la medida que la diferencia de presiones arterial-venosa sea mayor. Esto funcionaba experimentalmente y en algunos casos cuyas TA eran muy estables en el paciente, pero debido a que la mayoría de las veces su aplicación tiene que ser en pacientes gravemente enfermos con falla multisistémica e hipotensos que requieren terapia inotrópica, la diferencia de presiones arteriovenosa no permite obtener un ultrafiltrado efectivo. Por lo anterior la técnica derivó en el uso de hemofiltración venovenosa utilizando una vena para la extracción y otra para el retorno de la sangre, adicionándole al filtro un dispositivo que controla y programa la ultrafiltración según las necesidades de cada paciente de acuerdo a los criterios clínicos del equipo de la UCI pediátrica.

Esta técnica es la que actualmente se está utilizando, haciéndola más asequible ya que para el inicio de la hemofiltración se puede utilizar un catéter de doble lumen evitando la colocación de dos catéteres como anteriormente se hacía. Con la hemofiltración, además de ser un proceso continuo, permite colocar al paciente en una forma más libre, líquidos, nutrición parenteral, transfusiones etc., lo cual facilita su más rápida recuperación (tabla 6).

Tabla 6. Hemofiltración: ventajas y desventajas.

	Ventajas	Desventajas
Hemofiltración venovenosa	Control continuo de líquidos. Corrección rápida y confiable del equilibrio ácido-base y electrolitos. Buena tolerancia en pacientes inestables hemodinámicamente. Permite el uso temprano de alimentación parenteral. Buena depuración de solutos.	Requiere anticoagulación. Coagulación frecuente del filtro. Hipotensión inicial.

Las membranas de los filtros usados para la hemofiltración tienen una alta biocompatibilidad; por lo tanto los efectos negativos de las membranas de hemodiálisis y filtros antiguos (activación del complemento, leucopenia) son muy raros en la hemofiltración.

Hasta el momento, los diferentes autores que lideran el trabajo en este campo: Claudio Ronco, Steven Alexander, Timothy Bunchman, han logrado estandarizar los filtros necesarios para peso y edad de los niños, eliminando la necesidad de múltiples tamaños. Actualmente se manejan 2 filtros el HF 400 (Menntech) y el HF 700 (Baxter), el primero para lactantes y niños hasta 2-3 años o < 15 k de peso y el último para niños > 4 años y/o mayores de 15 k de peso. Lo anterior ha sido adaptado ante la certeza de que los hemofiltros muy pequeños eran difíciles de manejar por su labilidad y no lograban obtener una buena ultrafiltración y depuración.

Hasta el momento hay consenso de no usar hemofiltración en recién nacidos pretérmino ante la altísima mortalidad y se prefiere mantener la diálisis peritoneal como el primer recurso de TRR en este grupo de pacientes.

Los accesos vasculares (tabla 7): se prefieren yugular interna o subclavio. La vía femoral se puede utilizar en paciente muy activo si se encuentra sedado, teniendo en cuenta que se puede obstruir el flujo sanguíneo propiciando la coagulación del circuito y del filtro.

La bomba ideal para hemofiltración está por venir. Se usa la bomba Roller y la estándar BM 11 de Baxter la cual permite un monitoreo adecuado con sensores de presión y de aire.

Los riesgos y complicaciones de la hemofiltración más frecuentes son:

- Coagulación del filtro.
- Depuración de solutos inadecuada.
- Sangrado.
- Infección.
- Hiponatremia.

Si al procedimiento de hemofiltración se le adicionan líquidos de diálisis (dianeal) los cuales se hacen pasar a través del filtro en forma contraria a la dirección del flujo del ultrafiltrado, permitiendo el contacto del dializado con el

www.medilibros.com

plasma del paciente se logra la *hemodiafiltración*, asegurando una mayor remoción de solutos por difusión, mejorando la eficiencia de la terapia de reemplazo renal.

Tabla 7. Hemofiltración acceso-vascular.

Paciente tamaño	French	Localización
Neonato	CVU – 5,0, 8,5 CAU – 3,5, 5,0 ó 5,0 Unilumen ó 7,0 doblelumen	Umbilical Vena femoral Vena femoral o umbilical
3-15 k	7,0 French doblelumen	VF/ Subclavia
16-30 k	9,0 French doblelumen	VF/ Subclavia
> 30 k	11,0 French doblelumen	VF/ Subclavia

La mortalidad es mayor cuando se presenta en el contexto de una falla orgánica múltiple (FOM) alcanzando cifras entre 60-100% en pacientes con requerimientos de TRR.

Otros factores asociados con una mayor mortalidad son: edad menor de un año, sepsis, postcirugía cardíaca, coagulación intravascular discriminada, retraso en el ingreso a UCIP, necesidad de ventilación mecánica, hipotensión y uso de inotrópicos. La mortalidad es mayor del 80% cuando se combinan cuatro o más factores de riesgo en pacientes que requieren diálisis aguda.

Las causas de mortalidad en pacientes con IRA que acceden a TRR son: sepsis (33%), falla respiratoria (22%), enfermedad metabólica (15%), falla miocárdica (12%) y edema cerebral (10%).

La sobrevida según modalidad de TRR es desalentadora aun en nuestros días: hemofiltración 26,7-40%, diálisis peritoneal 36,1-47% y una mejor sobrevida en hemodiálisis en 81% probablemente dada por la utilización en niños mayores de 6 años. La sobrevida por etiología y TRR en tabla 8.

Tabla 8. Sobrevida IRA vs. etiología en TRR en niños.

Etiología	%
SHU	94
Enfermedad renal intrínseca	90
NTA	67
S. lisis tumoral	58
Nefropatía vasomotora	50
Tx médula ósea	42
Cardiopatía congénita	39
Sepsis	33
Tx hepático	17

www.medilibros.com

LECTURAS RECOMENDADAS

Brady H, Brenner B, Lieberthal. Acute Renal Failure. The Kidney. 5a ed. 1999; 1200-1239.

Brivet F, Kleinknecht D, Loirat P, Landais P. Acute Renal Failure in Intensive Care Units-Causes, Outcome and Prognostic factor or Hospital Mortality: A prospective, Multicenter Study. Crit Care Med 1996; 24: 192-197.

Bunchman TE, Mc Bryde KD, et al. Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. Pediatr Nephrol 2001; 16: 1067-1071.

Flynn JT. Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. Pediatr Nephrol 2002; 17: 61-69.

Gong W.K, Tan TH, et al. Eighteen years experience in pediatric acute dialysis: analysis of predictors of outcome. Pediatr Nephrol 2001; 16:212-215.

Gretz N, Quintel M, Fränzlin B. Extracorporeal therapies in acute renal failure: Different therapeutic options. Kidney int 1998; 53: s57-s60.

Hand M. Intensive Care. Pediatric Nephrology. Tomo II. 1999; 69: 1135-1150.

Kalser B, Hanelvod C. Acute Renal Failure during childhood: factors affecting mortality. Kidney Int 1989; 35: 410-418.

Klee K, Fouser L, Greenleaf K, Watkins S. Continuous venovenous hemofiltration with and without dialysis in pediatric patients. Anna Journal 1996; 23: 35-39.

Lote C, Harper L, Savage C. Mechanisms of Acute Renal Failure. Br. J Anaesth 1996; 77: 82-89.

Lowrie L. Renal replacement therapies in pediatric multiorgan dysfunction syndrome. Pediatr Nephrol 2000; 14: 6-12.

Luna A, Gastelbondo R. Insuficiencia renal aguda. Pediatría 1996; 31: 82-88.

Martínez J. Insuficiencia renal aguda. Fundamentos de Pediatría. Tomo IV. Corporación para investigaciones biológicas 1999; 1838- 1843.

Mindell J, Chertow G. A Practical approach to Acute Renal Failure. The Medical Clinics of North America 1997; 81: 731-748.

Moghal N, Brocklebank J, Meadow S. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. Clin Nephrol 1998; 49: 91-95.

Montadakis E, Aquino V, Strand W, Quigley R. Acute Renal Failure due to obstruction in Burkitt Lymphoma. Pediatr Nephrol 1999; 13: 237-240.

Parvex P, Pippi-Salle J, Goodyer P. Rapid loss of renal parenchyma after acute obstruction. Pediatr Nephrol 2001; 16: 1076-1079.

Phillips S. Management of acute Renal Failure. Tomo II. Pediatric Nephrology 1999; 69: 1119-1133.

Rainer R. Kleta R, Eric. Renal involvement in children with malignancies. Pediatr Nephrol 1999; 13: 153-162.

Sheik A, Chesney R. Acute Renal Failure Diagnostic. Ped Rev 1995; 16: 101-107.
Short A, Cumming A. Renal support. BMJ 1999; 319: 41-44.
Sorof J, Stromberg D, Brewer Eilein, Feltes T, Fraser Ch. Early I initiation of peritoneal dialysis after surgical repair of congenital heart disease. Pediatr Nephrol 1999; 13: 641-645.
Stewar Ch, Tina L. Síndrome urémico hemolítico. Ped Rev 1991; 14: 214-223.
Thadani R, Pascual M, Bonventre J. Acute Renal Failure. N Engl J Med M 1996; 334: 1448-1458.
Velásquez L, Muñoz RI. Insuficiencia renal aguda. Bol Med Hosp Infant México 1993; 50: 678-679.
Vijayan A, Miller S. Acute Renal Failure: Prevention and Non-dialytic Therapy. Semin Nephrol 1998; 18: 523-532 .
Watanabe T. Rhabdomyolysis and acute renal failure in children. Pediatr Nephrol 2001; 16: 1072-1075.

ÍNDICE TEMÁTICO

A

Absorción, ingestión y vías de excreción del agua 83
Acceso central 206
Acceso periférico 206
Acceso vascular 419
Acción como regulador del crecimiento tisular 12
Acciones 96
  Equilibrio electrolítico 97
  Liberación de prostaglandinas renales 98
  Otros efectos de la ADH 99
  Reabsorción de agua 96
  Resistencia vascular 98
Acciones en el corazón y vasos sanguíneos 11
Acciones en el riñón 11
Acciones en el sistema nervioso central 11
Acciones en el sistema nervioso central 11, 108
Acciones renales 107
Ácido-básico 39, 40, 42, 43, 45, 46
Ácidos débiles (tercera determinante) 351
Acidosis 39, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 55
Acidosis metabólica 304
Acidosis metabólica 52
Acidosis con incremento del anión GAP 52
  Causas que generan acidosis metabólica en el recién nacido 52
Acidosis neonatal 51
Acidosis respiratoria 57, 398
Acidosis tubular 23
  distal autosomal dominante 303
  distal 411
  hiperkalémica tipo IV 414
  hiperkalémica 412
  proximal 409
Acidosis tubular renal (ATR) 308
Acidosis: complicaciones 53
Actividad de Na+ K+ ATPasa 274
Adenoma velloso 312, 380
ADH 147, 148, 149, 152, 153
Administración de álcalis 377
  Carga de álcalis con disminución del índice de filtración glomerular 377
Administración de bicarbonato 54
Administración de insulina 193
Administración de la nutrición parenteral 206
Adrenomedulina 251
Agua endógena 83
Alcalosis 39, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 55
Alcalosis metabólica 56, 311
  clorurorresistente 313
  clorurosensible 311
Alcalosis metabolica e hipokalemia 376
Alcalosis metabólica resistente a solución salina 395
Alcalosis metabólica sensible a solución salina 395
Alcalosis metabólica sin hipertensión 384
Alcalosis respiratoria 57, 403
Aldosterona 275, 276, 280, 281, 282, 287, 288, 289, 290, 375
Aldosterona y alcalosis metabólica 377
Algoritmo para el diagnóstico de las alteraciones del EAB 50
Alteración de la permeabilidad capilar 175
Alteración de la secreción tubular de potasio con producción normal de mineralocorticoides 289
Alteraciones electrolíticas y ácido-básicas: Diagnóstico y manejo 237, 242
  Acidosis metabólica 239, 244
  Hiperfosfatemia 239, 243
  Hiperkalemia 238, 243
  Hipocalcemia 238, 243
  Hiponatremia 237, 242
Alteraciones del sodio y el potasio en el quemado 224
Alteraciones en los electrolitos en IRC 179
Amortiguación 374
Amortiguadores séricos: 42
Anatomía de los líquidos corporales 81
Angiotensina 1-7, versión actualizada 10
Angiotensina II 8
Anión Cl-48
  Cálculo del bicarbonato basal 49
  Cálculo del hiato aniónico o anión GAP (AG) 48
Anión GAP 42, 45, 46, 48, 50, 52
Antecedentes de fármacos 392
Antidiarreicos 123
Antitransportadores de Cl--HCO3- 296
Arquitectura histológica de la nefrona 3
Asa de Henle 16, 17, 18, 19, 20, 21, 274
  descendente 297
Aspectos generales de desarrollo 33

B

Balance externo de potasio 276
Balance hídrico 64
Balance interno de potasio 276
Barorreceptores de alta presión 250
Barorreceptores de baja presión 249
Barttina 296
Base exceso 347
Bicarbonato 18, 20, 21, 23, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 52, 53, 371
Bicarbonato: riesgos de su utilización 55
Bioquímica del SRAA 101
Bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona 396
Brecha aniónica 47

www.medilibros.com

C

Calcio 63, 177, 178, 179, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 323
Calcitonina 325
Calcitriol 320, 322, 323
Cálculo de la extensión en el quemado 225
Calibración del aparato de gasimetría 360
Campylobacter 113
Canales 15, 16
Canales de cloro 295
Canales de potasio 274
Capacitación para manejo en el hogar 123
Carbohidratos 202
Causas de acidosis tubular renal hiperkalemica 412
Causas de hipernatremia 264
Causas de hipofosfatemia 339
Causas de hiponatremia 270
Causas de la alcalosis metabólica 56
Causas de redistribución debidas a alteraciones de balance interno 279
Cetoacidosis diabética 187
Choque por quemadura 222
Circulación extracorpórea 173, 174, 176, 177
Clasificación acidosis tubular renal 409
Clasificación clínica ATR distal 411
Clasificación de hiponatremia 266
Clasificación de la diarrea 115
Cloridorrea congénita 380
Cólera 113
Colestasis213
Compensación respiratoria 375, 390
Compensación y corrección de los desequilibrios ácido-básicos 45
Complicaciones de la administración de NP 207
Complicaciones de la cetoacidosis 194
Complicaciones mecánicas o técnicas 207
Complicaciones metabólicas de la NPT 208
Comportamiento del agua en deshidratación 175
Composición del líquido extracelular 75
Composición del líquido intracelular 75
Composición hídrica y electrolítica 35
Composición iónica de los compartimientos corporales 74
Composición iónica de los líquidos del organismo 75
Composición y distribución de los líquidos corporales 73
Concentraciones urinarias de cloruro y sodio 392
Condiciones que perpetúan la alcalosis metabólica 56
Consecuencias adversas de la acidemia grave 370
Control de calidad del aparato de gasimetría 360
Control de la respiración 397
Control hormonal 322
Controladores centrales de la respiración 398
Corrección renal 375
Cotransportador Na+-Cl- sensitivo a tiazidas 295
Cotransportador Na+-K+-2Cl- sensitivo a bumetanida 296
Cotransportadores de K+-Cl- 296
Criterios de hospitalización del quemado 230
Criterios para remisión de pacientes quemados a centros especializados 230
Cuadro clínico de hiperfosfatemia 337
Cuadro clínico hipofosfatemia 339
Cuidado del catéter 206
Cuidados en la administración 207

D

Defectos en el transporte de cloro 298
Deficiencia de aldosterona 290
Depleción de cloro 375
Depleción de magnesio o de potasio 382
Depleción de potasio 375
Desequilibrios hidroelectrolíticos y metabólicos 404
Deshidratación 141, 148, 149, 150
Deshidratación en cetoacidosis 189
Deshidratación hipernatrémica 151
Desórdenes extrínsecos de riñón 290
Desórdenes intrínsecos de riñón 288
Desplazamiento transcelular de potasio 279
Desplazamiento transcelular de potasio 287
Determinantes de la concentración de hidrogeniones (H +)348
Determinantes del IFG y filtración de sodio 252
Dextrosa 63
Diabetes insípida central y nefrogénica 261
Diabetes insípida nefrogénica adquirida 160
Diagnóstico clínico de la desnutrición 169
Diagnóstico de hipofosfatemia 346
Diagnóstico de la acidosis metabólica 53, 366
Diagnóstico de las alteraciones del equilibrio ácido-básico 45
Diagnóstico diferencial de acidosis metabólica 306
Diagnóstico diferencial de hiponatremia verdadera 267
Diagnóstico diferencial 387, 389
Diálisis peritoneal 416
Diarrea congénita con alcalosis (cloridorrea) 312
Diarrea de evolución prolongada o persistente 122
Diarrea secretora de cloruro congénita 303
Diarrea 308
Diferencia de iones fuertes (DIF) 350
Difusión 15, 16, 18, 19
DIN primaria 161
Dióxido de carbono (PaCO2) 349
Disfunción miocárdica 176
Disfunción renal 176
Disminución del volumen sanguíneo efectivo arterial 375
Disminución en la excreción renal de potasio 288
Distribución de anión no reabsorbible 382
Distribución de potasio en el organismo 273
Distribución de sodio extracelular 248
Distribución del agua 82
Distribución y metabolismo del fósforo 327
Disturbios en la concentración de cloro sérico 304
Diuréticos ahorradores de potasio 290
Diuréticos 312

E

E. coli 112
Edema cerebral 194
Efectos cardiovasculares 107
Efectos del Sistema RAA en el riñón 103
Efectos metabólicos390
Efectos neuromusculares 291
El lenguaje de la fisiopatología 364
Electrolitos en cetoacidosis 192
Electrolitos y fluidos 291
Elementos traza 205
Endocitosis 16, 22
Endotelina 250
Enfermedad de Dent 303
Enfermedad ósea metabólica 213
Enfoque diagnóstico de la ATR 413
Equilibrio 39, 40, 43, 44, 46
Equilibrio ácido base neonatal 41
Equilibrio ácido base y el riñón 43
Equilibrio ácido-base 212
Equivalencia 28
Escarotomías y escarectomías 230

www.medilibro.com

Esquema de hidratación parenteral 142
Estados de aldosterona y renina elevados 383
Estados de mineralocorticoides elevados y renina baja 383
Estasis circulatoria 221
Estímulos de la sed 94
Etiología extrarrenal de la depleción de potasio 279
Etiología renal de la depleción de potasio 280
Evaluación de la excreción urinaria de potasio 278
Evaluación del recién nacido con acidosis 53
Evaluación función renal 35
Exceso de mineralocorticoides 313
Exceso de mineralocorticoides 382
Excreción de hidrogeniones unidos a amortiguadores urinarios 22
Excreción de sodio 251
Excreción renal de agua 85

F

Factor natriurérico atrial (FNA) 174, 250
Factor regulador de la fibrosis quística (CFTR) 296
Factores a corto y largo plazo 276
Agudo 276
Crónico 276
Factores hemodinámicos 33
Factores que influyen sobre la excreción renal de potasio 276
Amonio 278
Catecolaminas 277
Efecto de los mineralocorticoides 276
Estado ácido-base 277
Glucocorticoides 277
Incremento en el flujo distal 276
Insulina 277
Vasopresina 277
Factores que interfieren con el diagnóstico de ATR 412
Falla en el crecimiento 22
Falla renal intrínseca 236
Falla post-renal 237
Fases de la hidratación lenta 143, 144,145
Fibrosis quística 283, 304, 312, 381
Filtración 30
Filtración glomerular (FG) 34, 84
Filtros 419
Fisiología de la cetoacidosis diabética 188
Fisiología de la piel 220
Fisiología de los compartimientos corporales 138
Fisiología del EAB 351
Fisiología del equilibrio ácido básico 362
Fisiología del glomérulo 17
Fisiopatología de la IRA 235
Falla prerrenal 235
Fisiopatología del síndrome cerebral perdedor de sal 164
Fisiopatología en estados cetoacidóticos 188
Fisiopatología y mecanismos de concentración renal 159
Formación de edema 221
Fórmulas de compensación 46
Fórmulas para calcular el grado de compensación esperado 47
Fuente de hiperaldosteronismo 395
Función renal en el paciente desnutrido 170
Función tubular 3
Función y regulación de canales de potasio en el túbulo proximal 275
Funciones del calcio 318

G

Ganancia de sal 262
Generación y conservación de la alcalosis metabólica 376
Generalidades del calcio 317
Genética 160, 386, 388

H

Hallazgos de laboratorio 390
Alcalosis metabólica severa 390
Hemodiálisis 418
Hemodilución 175
Hemodinamia intraglomerular 3
Hemofiltración 180, 181, 182
Hemofiltración y hemodiafiltración 420
Herramientas para evaluar el paciente con acidosis metabólica 305
Hidratación intravenosa. Plan C de tratamiento 120
Hidratación oral 115
Hidrogenión 20, 374
hiperaldosteronismo hiperreninémico secundario 379
Hiperaldosteronismo primario 284
Hiperaldosteronismo 382
Hiperaminoacidurias 23
Hipercalcemia (de etiología no hiperparatoroidea) 389
Hipercapnia permisiva 402
Hipercapnia 375
Hipercloremia con acidosis metabólica 308
Hipercloremia 304
Hiperfosfatemia 337
Hiperkalemia 179, 284, 285, 286, 287, 289, 290
Hiperkalemia secundaria a la retención de potasio 288
Hipernatremia 178, 259
Hipocloremia 311
Hipofosfatemia 339
Hipokalemia 178, 179, 272, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282
Hipokalemia y alcalosis metabólica 286
Hipokalemia y reabsorción ósea 286
Hipokalemia, alcalosis metabólica con valores elevados de tensión arterial 284
Hipokalemia, alcalosis metabólica y depleción de cloro 285
Hipokalemia: Hormonas sexuales gonadotrofinas hipofisiarias 286
Hipomagnesemia 180
Hiponatremia 178, 265
Historia de la hidratación 137
Homeostasis 15
Homeostasis ácido-básica renal 409
Homeostasis de potasio 276
Homeostasis del calcio 318
Hormona antidiurética 17, 19, 23, 76, 95
Hormona paratiroidea (PTH) 322
Hormonas natriuréticas 175

I

Impacto de la quemadura en los líquidos y electrolitos corporales 222
Inervación renal intrínseca 6
Infecciones en NPT 208
Informe de gasimetría 361
Ingesta de agua 83
Ingesta de líquidos y sed 76
Ingestión, absorción y distribución de sodio 248
Iniciación y formulación de la diálisis 420
Insuficiencia renal aguda 235
Insuficiencia renal crónica 239
Definición 239
Incidencia 239
Etiología 240

www.mediLibros.com

Fisiopatología 240
Integrantes del sistema RAA 101
Interacción entre angiotensina 1-7 y bradiquininas (BK) 13
Intercambio de agua entre el plasma y el liquido intersticial 140
Intercambio de agua entre los EEC y el EIC 139
Intolerancia a la lactosa 120
Iones extracelulares 170
Iones fuertes 349
Iones intracelulares 170

K

Kininas 251

L

La homeostasis del sodio 249
La sabiduría del cuerpo. Control neural del riñón 6
Las acuaporinas 88
Lesión por inhalación 229
Lineamientos para obtener una muestra de gases sanguíneos 359
Lípidos 203
Líquidos corporales 170
Líquidos y electrolitos en estados cetoacidóticos 190

M

Magnesio 177
Manejo de la acidosis neonatal 53
Manejo de la hiponatremia 269
Manejo renal del sodio 251
Manejo tubular de calcio y fósforo 23
Manejo tubular de hidrogeniones 21
Manejo tubular de sodio y cloruro 19
Manejo tubular de sustancias orgánicas 24
Manejo tubular del agua 18
Manejo tubular del potasio 21
Manifestaciones clínicas y bioquímicas 386, 388, 389
Manifestaciones neuromusculares 285
Mecanismo de la sed 93
Mecanismos compensatorios en la alcalosis respiratoria aguda y crónica 403
Mecanismos de concentración y dilución de la orina 77
Mecanismos de defensa 114
Mecanismos de transporte 15, 16, 18, 75
Mecanismos efectores 251
Mecanismos eferentes 250
Mecanismos homeostáticos renales 171
Medidas que estabilizan la membrana celular 292
Metabólico 43, 44, 48, 51
Metas de la reanimación en pacientes pediátricos quemados 229
Mineralización 316, 317
Molaridad y peso atómico 27
Monitorización de la nutrición parenteral 215
Movimiento de líquidos 82
  Difusión 82
  Movimiento dentro del sistema vascular 82
  Ósmosis 82
  Transporte activo 82
Movimiento del calcio en el intestino 318
  A nivel óseo 319
  A nivel renal 321
Mutación NKCC2 301

N

Nefrocalcinosis 412
Nefropatía hipocalémica 171
Nervios renales 250
Neurofisina II 147, 151, 152
Neurológicas 285
Nutrición parenteral ciclada 207

O

Osmolaridad 147, 148, 150, 152, 153
Osteoblasto 318, 319, 320, 321
Osteoclasto 318, 319, 321
Osteopetrosis autosomal recesiva 303
Otras causas de hipercloremia y acidosis metabólica 310
Otras causas no clasificadas de alcalosis metabólica 389
Óxido nitrico (ON) 251

P

Pacientes deshidratados. Plan B de tratamiento 118
Pacientes no deshidratados: Plan A de tratamiento 115
Papel de los receptores de angiotensina 9
Pautas de manejo de la deshidratación 171
Péptido natiurético auricular 105
  Acciones del PNA 107
  Estructura 105
  Receptores del PNA 106
Pérdida de agua pura 261
Pérdida de fluidos 221
Pérdida de iones hidrógeno por vía gastrointestinal 379
Pérdida de líquidos hipotónicos 260
Pérdida gastrointestinal de potasio 279
Pérdida renal de hidrógeno 380
Perdidas gástricas 312
Pérdidas insensibles de agua 61
Polidipsia 149, 150, 152
Poliuria 147, 149, 152
Posthipercapnia 312
Posthipercápnica 381
Potasio 48, 62, 174, 177, 178
Potasio postnatal 278
Potasio y medicamentos 290
Potasio: excreción renal 273
Precauciones con calcio y fósforo 201
Precursores de bicarbonato 374
Prematuro extremo y estado hiperosmolar 66
Presión osmótica y osmolalidad 29
Prevención 125
Producción endógena de bicarbonato 379
Profilaxis antitetánica 230
Propiedades físico-químicas de las soluciones biológicas (Stewart) 348
Prostaglandinas 251
Proteínas 201
Prueba con perfusión de solución salina hipertónica 152
PTH 320, 321, 322, 323
Pulmón como amortiguador 43

Q

Qué pasa en el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIADH) 269
Quemaduras eléctricas 229

www.medilibros.com

R

Reabsorción 15, 17, 18, 19, 21, 23
Reabsorción de cloruro de sodio: túbulo proximal 253
Reabsorción de HCO3 filtrado 22
Reabsorción de sodio en el túbulo colector cortical 255
Reabsorción en túbulo contorneado distal 255
Reabsorción: Asa de Henle 254
Receptores específicos para angiotensina 1-7 12
Receptores periféricos 104
Reglas de la interpretación ácido base. Desórdenes metabólicos primarios. 365
Regulación de la concentración sérica 330
Regulación de la filtración glomerular 252
Regulación de la liberación de ADH 99
  Osmótica 99
  No osmótica 100
Regulación de la reabsorción del sodio renal 256
Regulación de la tasa de filtración glomerular (TFG) y del flujo plasmático renal (FPR) 13
Regulación del equilibrio hídrico 76
Regulación por aldosterona 256
Rehidratación endovenosa rápida 131
  Fase inicial 133
  Fase de mantenimiento 134
  Fase de reposición 135
Renales 401
Resorción proximal de agua 85
Respiratorio 40, 41, 43, 51
Respuesta a la disminución del volumen 256
Respuesta al aumento de ingesta de sodio 257
Respuesta local a la lesión térmica 220
Respuesta sistémica a la lesión por quemadura 221
Respuestas bioquímicas y fisiológicas 375
Resumen de los transtornos ácido base 366
Resumen tratamiento estados cetoacidóticos 194
Riñón y control del agua 84
Rotavirus 112

S

Salmonella 113
Secreción 15, 19, 20, 21
Segmento fino del asa ascendente de Henle 297
Segmento grueso del asa ascendente de Henle 298
Sensores 397
Shigella 113
Signos y síntomas de hipokalemia 285
Síndrome cerebral perdedor de sal 163
Síndrome de aparente exceso de mineralocorticoide 284
Síndrome de Bartter 23, 281, 300, 313, 384, 386
Síndrome de Bartter neonatal 384
  Genética 384
  Manifestaciones clínicas y bioquímicas 384
  Patóloga 385
  Tratamiento y pronóstico 386
Síndrome de Fanconi 23
Síndrome de Gitelman 23, 283, 302, 313, 388
Síndrome de Liddle 284, 383
  Genética del síndrome de Liddle 383
Síndrome de Lowe 303
Síndrome de realimentación 214
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHAD) 268
Síndromes de exceso de mineralocorticoides 284
Síntesis y catabolismo de angiotensina 1-7 10
Sistema contracorriente 86
Sistema efector 398
Sistema renina angiotensina (RAS) 7
Sistema renina angiotensina aldosterona 18, 250, 101
Sistemas de equilibrio ácido-básico neonatal 42
Sodio 61, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179
Soluciones hipertónicas en el quemado 228
Stewart. Diferencia iónica fuerte 347

T

Teoría clásica del equilibrio ácido base 346
Terapéutica con líquidos en cetoacidosis 191
Terapia diurética 381
Terapias de reemplazo renal 182
Transferencia de potasio a las células 292
Transportadores 15, 16, 20, 22
Transporte gastrointestinal 331
Transporte intestinal de cloro 298
Transporte renal de cloro 297
Transporte tubular de potasio 271, 273
Transtornos metabólicos en NPT 211, 212
Trastornos de electrolitos y ácido-básicos concomitantes 394
Trastornos tubulares y manifestaciones clínicas 24
Tratamiento de estados hipernatrémicos 263
Tratamiento de hiperfosfatemia 339
Tratamiento de hipokalemia 286
Tratamiento de la acidosis metabólica 371
Tratamiento de la acidosis orgánica 382
Tratamiento de la alcalosis metabólica 56
Tratamiento de la diabetes insípida 161
Tratamiento de la hiperkalemia 292
Tratamiento de la hiperkalemia sintomática 292
Tratamiento del paciente quemado 224
Túbulo colector cortical 272, 275, 288
Túbulo colector 298
Túbulo contorneado proximal 273
Túbulo distal convoluto 298
Túbulo distal inicial (ICT) y túbulo colector cortical (CCD) 274
Túbulo proximal convoluto 297
Túbulo proximal recto 297
Túbulo renal 15
Tubulopatías 22, 23
Tubulopatías distales 25
Tubulopatías proximales 25

U

Ultrafiltración 418
Uso de coloides en quemaduras 228
Uso racional de medicamentos 122

V

Variantes clínicas 387
Vasopresina 147, 150, 151, 153
Vía de administración de nutrición parenteral 206
Vías de excreción de agua 83
Vitamina D 317, 320, 321, 322
Vitaminas 204
Volumen plasmático 248

medilibros.com